E 本 庁

JAPAN PATENT OFFICE

16.04.03

REC'D 13 JUN 2003

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日 Date of Application:

2002年 8月21日

出願番 Application Number:

特願2002-240509

[ST.10/C]:

[JP2002-240509]

出 人 Applicant(s):

帝人株式会社

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

2003年 5月27日

特許庁長官 Commissioner, Japan Patent Office



特2002-240509

【書類名】 特許願

【整理番号】 P36092

【提出日】 平成14年 8月21日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D211/58

【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東

京研究センター内

【氏名】 今井 穣

【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東

京研究センター内

【氏名】 澤井 善行

【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東

京研究センター内

【氏名】 竹内 進

【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東

京研究センター内

【氏名】 中西 顕伸

【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東

京研究センター内

【氏名】 松本 由之

【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東

京研究センター内

【氏名】 南園 邦夫

特2002-240509

【発明者】

東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東 【住所又は居所】

京研究センター内

【氏名】

横山 朋典

【特許出願人】

【識別番号】

000003001

【氏名又は名称】

帝人株式会社

【代理人】

【識別番号】

100077263

【弁理士】

【氏名又は名称】

前田 純博

【選任した代理人】

【識別番号】

100099678

【弁理士】

【氏名又は名称】 三原 秀子

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】

特願2002-113220

【出願日】

平成14年 4月16日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】

010250

【納付金額】

21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】

明細書 1

【物件名】

要約書

【包括委任状番号】 9701951

【包括委任状番号】 0203001

要 【プルーフの要否】

【書類名】 明細書

【発明の名称】 CCR3拮抗作用を有するピペリジン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式(I)

【化1】

$$R^{1}$$
 (CH₂)_p N R^{2} N (CH₂)_r R^{7}

[式中、 R^1 はフェニル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、或いはヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、及び/又は窒素原子を $1\sim3$ 個有する芳香族複素環基を表わし、

 R^1 におけるフェニル基又は芳香族複素環基は、ベンゼン環、或いはヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、及び/又は窒素原子を $1\sim3$ 個有する芳香族複素環基と縮合して縮合環を形成してもよく、

 R^1 におけるフェニル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、芳香族複素環基、又は縮合環は、無置換或いはハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン 基、 $C_2 \sim C_6$ アルキレンオキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキレンジオキシ基、フェニル基、フェノキシ基、フェニルチオ基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、ベンゾイルアミノ基、ホルミル基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイル基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルオキシ基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_3 \sim C_8$ (アルコキシカルボニル)メチル基、アミノ基、モノ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、ジ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、カルバモイル基、 $C_2 \sim C_7$ Nーアルキルカルバモイル基、 $C_4 \sim C_9$ Nーシクロアルキルカルバモイル基、 $C_2 \sim C_7$ Nーアルキルカルバモイル基、 $C_4 \sim C_9$ Nーシクロアルキルカルバモイル基、 $C_1 \sim C_9$ Nーシカロアルキルカルバモイル基、 $C_2 \sim C_7$ Nーアルキルカルバモイル基、 $C_3 \sim C_9$ Nーシカロアルキルカルバモイル基、 $C_4 \sim C_9$ Nーシカルボニル基、

ニル基、N-メトキシカルバモイル基、(ホルミル)アミノ基、又はウレイド基 で置換されてもよく、

 R^1 のフェニル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、芳香族複素環基、又は縮合環の置換基は、無置換或いは $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、フェニル基、 $C_3 \sim C_5$ アルキレン基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基、アミノ基、モノ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、ジ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、ピロリジニル基、ピペリジル基、 $C_3 \sim C_7$ ラクタム基、カルバモイル基、 $C_2 \sim C_7$ Nーアルキルカルバモイル基、 $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、ヒドロキシ基、ベンゾイル基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、又はtert-ブトキシカルボニルアミノ基によって置換されていてもよい。

ただし、 \mathbf{R}^1 が \mathbf{C}_3 ~ \mathbf{C}_8 シクロアルキル基の場合、その置換基には、アミノ基、モノ(\mathbf{C}_1 ~ \mathbf{C}_6 アルキル)アミノ基、又はジ(\mathbf{C}_1 ~ \mathbf{C}_6 アルキル)アミノ基を含まない。

pは、1~6の整数を表す。

 R^2 及び R^3 は、同一又は異なって、水素原子、 $C_1\sim C_6$ アルキル基、又はフェニル基を表わし、 R^2 及び R^3 における $C_1\sim C_6$ アルキル基又はフェニル基は、無置換或いはハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_1\sim C_6$ アルキル基、 $C_2\sim C_7$ アルコキシカルボニル基、アミノ基、カルバモイル基、カルボキシル基、シアノ基又は C_6 アルコキシ基によって置換されてもよい。

Xは、-CO-、 $-SO_2-$ 、 $-CH_2-$ 、-CS-、又は単結合を表す。

qは、O又は1を表す。

rは、O又は1を表す。

Yは、 $-(R^4)$ C=C(R^5) -、-S-、又は $-NR^8$ -を表す。

 \mathbf{R}^4 、 \mathbf{R}^5 、 \mathbf{R}^6 及び \mathbf{R}^7 は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、 $\mathbf{C}_1 \sim \mathbf{C}_6$ アルキル基、 $\mathbf{C}_3 \sim \mathbf{C}_8$ シクロアルキル基、 $\mathbf{C}_2 \sim \mathbf{C}_6$ アルケニル基、 $\mathbf{C}_1 \sim \mathbf{C}_6$ アルコキシ基、 $\mathbf{C}_1 \sim \mathbf{C}_6$ アルキルチオ基、 $\mathbf{C}_3 \sim \mathbf{C}_5$ アルキレン基、 $\mathbf{C}_2 \sim \mathbf{C}_4$ アルキレンオキシ基、 $\mathbf{C}_1 \sim \mathbf{C}_6$

 C_3 アルキレンジオキシ基、フェニル基、フェノキシ基、フェニルチオ基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、ベンゾイルアミノ基、ホルミル基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルオキシ基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルオキシ基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルアミノ基、 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルカノイルアミノ基、 $C_3 \sim C_7$ アルケノイルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_3 \sim C_7$ アルケノイルアミノ基、 $C_3 \sim C_8$ (アルコキシカルボニル)メチル基、アミノ基、モノ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、ジ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、カルバモイル基、 $C_2 \sim C_7$ Nーアルキルカルバモイル基、 $C_4 \sim C_9$ Nーシクロアルキルカルバモイル基、 $C_1 \sim C_1$ 0 アルキルカルバモイル基、 $C_2 \sim C_1$ 1 アルキルカルバモイル基、 $C_3 \sim C_1$ 1 アルキルカルバモイル基、 $C_4 \sim C_1$ 2 アェニルアルキル)カルバモイル基、 $C_1 \sim C_1$ 2 アェニルアルキル)カルバモイル基、 $C_1 \sim C_1$ 2 アェニルアルキル)カルバモイル基、 $C_1 \sim C_1$ 3 アミノエニルアルキル)カルバモイル基、 $C_1 \sim C_1$ 4 アミノエニルアルキル)カルバモイル基、 $C_1 \sim C_1$ 5 アルカルボニル基、 $C_1 \sim C_1$ 7 アルカルボニル基、 $C_1 \sim C_1$ 7 アルカルボニル基、 $C_1 \sim C_1$ 8 アミノエニルアルキル)カルバモイル基、 $C_1 \sim C_1$ 9 アミノ基、ウレイド基、又はチオウレイド基を表し、

 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 における前記基は、無置換或いは $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、 $C_3 \sim C_5$ アルキレン基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ) 基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基、アミノ基、モノ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ基、ジ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ基、ピロリジニル基、ピベリジル基、($C_2 \sim C_7$ アルカノイル) ピペリジル基、 $C_3 \sim C_7$ ラクタム基、カルバモイル基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイル) ピペリジル基、 $C_4 \sim C_9$ N - シクロアルキルカルバモイル基、 $C_2 \sim C_7$ N - アルキルカルバモイル基、 $C_1 \sim C_7 \sim C_1$ 2フェニルアルキル) カルバモイル基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルアミノ基、 $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、ヒドロキシ基、ベンゾイル基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_1 \sim C_2 \sim C_1 \sim C_1 \sim C_1 \sim C_2 \sim C_1 \sim C_1 \sim C_2 \sim C$

 R^8 は、水素原子又は $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表わし、 R^8 における $C_1 \sim C_6$ アルキ

ル基は、無置換或いはハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、メルカプト基、グアニジノ基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基、フェニル基(フェニル基は、無置換或いはハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、又はベンジルオキシ基によって置換されていてもよい。)、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、ベンジルオキシカルボニル基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイル基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイル基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルアミノ基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルアミノ基、 $C_2 \sim C_7$ アルカルバモイル基、 $C_2 \sim C_7$ アルキルスルホニル基、アミノ基、モノ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、ジ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、スはウレイド基によって置換されていてもよい。]

で表されるピペリジン誘導体、その薬学的に許容される酸付加体、又はその薬学的に許容される $C_1 \sim C_6$ アルキル付加体。

【請求項2】 前記式(I)において、Xが-CO-である請求項1に記載のピペリジン誘導体、その薬学的に許容される酸付加体、Yはその薬学的に許容される $C_1\sim C_6$ アルキル付加体。

【請求項3】 前記式(I)において、 $Xが-SO_2$ -である請求項1に記載のピペリジン誘導体、その薬学的に許容される酸付加体、又はその薬学的に許容される $C_1\sim C_6$ アルキル付加体。

【請求項4】 前記式(I)において、Xが $-CH_2-$ である請求項1に記載のピペリジン誘導体、その薬学的に許容される酸付加体、Yはその薬学的に許容される $C_1\sim C_6$ アルキル付加体。

【請求項 6 】 前記式 (I) において、Xが単結合である請求項 1 に記載の ピペリジン誘導体、その薬学的に許容される酸付加体、Yはその薬学的に許容される $C_1 \sim C_6$ アルキル付加体。

【請求項7】 前記式(I)において、Yがー(R^4)C=C(R^5)ーであ

る請求項1に記載のピペリジン誘導体、その薬学的に許容される酸付加体、又はその薬学的に許容される $C_1 \sim C_6$ アルキル付加体。

【請求項 8 】 前記式(I)において、Yが-S-である請求項 1 に記載のピペリジン誘導体、その薬学的に許容される酸付加体、又はその薬学的に許容される $C_1\sim C_6$ アルキル付加体。

【請求項9】 前記式(I)において、 $Yが-NR^8-$ である請求項1に記載のピペリジン誘導体、その薬学的に許容される酸付加体、Yはその薬学的に許容される $C_1\sim C_6$ アルキル付加体。

【請求項10】 前記式(I)において、 R^2 が水素原子であり、かっ R^3 が水素原子である請求項1に記載のピペリジン誘導体、その薬学的に許容される酸付加体、又はその薬学的に許容される $C_1 \sim C_6$ アルキル付加体。

【請求項11】 前記式(I)において、q=0であり、かつr=0である 請求項1に記載のピペリジン誘導体、その薬学的に許容される酸付加体、又はその薬学的に許容される $C_1 \sim C_6$ アルキル付加体。

【請求項12】 前記式(I)において、q=1であり、かつr=0である 請求項1に記載のピペリジン誘導体、その薬学的に許容される酸付加体、又はその薬学的に許容される $C_1\sim C_6$ アルキル付加体。

【請求項13】 前記式(I)において、q=0であり、かつr=1である 請求項1に記載のピペリジン誘導体、その薬学的に許容される酸付加体、又はその薬学的に許容される $C_1 \sim C_6$ アルキル付加体。

【請求項14】 請求項 $1\sim13$ のいずれか1項に記載の前記式(I)で表されるピペリジン誘導体、その薬学的に許容される酸付加体、又はその薬学的に許容される $C_1\sim C_6$ アルキル付加体を、有効成分とするCCR3拮抗作用を有する医薬組成物。

【請求項15】 請求項 $1\sim13$ のいずれか1項に記載の前記式(I)で表されるピペリジン誘導体、その薬学的に許容される酸付加体、又はその薬学的に許容される $C_1\sim C_6$ アルキル付加体を、有効成分とする、CCR3が関与する疾患の予防及び/又は治療用組成物。

【請求項16】 前記疾患がアレルギー性疾患である請求項15に記載の予

防及び/又は治療用組成物。

【請求項17】 前記アレルギー性疾患が気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、接触皮膚炎、又はアレルギー性結膜炎である請求項16に記載の予防及び/又は治療用組成物。

【請求項18】 前記疾患が、炎症性腸疾患である請求項15に記載の予防 及び/又は治療用組成物。

【請求項19】 前記疾患が、エイズ(後天性免疫不全症候群)である請求項15に記載の予防及び/又は治療用組成物。

【発明の詳細な説明】

[0001]

【発明の属する技術分野】

本発明は、CCR3拮抗作用を有するピペリジン誘導体に関する。さらに詳しくは、本発明は、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、接触皮膚炎、又はアレルギー性結膜炎等のアレルギー性疾患、潰瘍性大腸炎又はクローン病等の炎症性腸疾患、好酸球増加症、好酸球性胃腸炎、好酸球増加性腸症、好酸球性筋膜炎、好酸球性肉芽腫、好酸球性膿疱性毛包炎、好酸球性肺炎、又は好酸球性白血病等、好酸球、好塩基球、又は活性化T細胞等の増加又は組織への浸潤が病気の進行、維持に主要な役割を演じている疾患、或いはHIV(ヒト免疫不全ウイルス)の感染に起因するエイズ(AIDS:後天性免疫不全症候群)に対する治療薬及び/又は予防薬として効果が期待できるCCR3拮抗剤に関する。

[0002]

【従来の技術】

近年、気管支喘息等のアレルギー性疾患の本質的な病態は慢性炎症であるという概念が確立され、なかでも好酸球の炎症局所への集積がその大きな特徴の一つとしてとらえられている(例えば、Busse, W. W. J. Allergy Clin. Immunol. 1998, 102, S17-S22; 藤澤隆夫 現代医療 1999, 31, 1297等参照)。例えば、サルの喘息モデルにおいて抗接着分子(ICAM-1)抗体を投与することにより、好酸球の集積が抑え

られ、遅発型の喘息症状発現が抑制されることからも、アレルギー性疾患における好酸球の重要性が強く示唆されている (Wegner, C. D. et al. Science, 1990, 247, 456)。

[0003]

この好酸球の集積及び/又は遊走を引き起こす特異的走化因子としてエオタキ シンが同定された (例えば、Jose, P. J., et al. J. Exp. Med. 1994, 179, 881; Garcia-Zepda, E. A. et al. Nature Med. 1996, 2, 449; Ponath, P. D . et al. J. Clin. Invest. 1996, 97, 604; Ki taura, M. et al. J. Biol. Chem. 1996, 271, 7725等参照)。また、エオタキシンは好酸球上に発現しているCCR3 (C -C Chemokine Receptor 3) レセプターに結合し、作用 を発現することが解明され、さらに、エオタキシンー2、RANTES(reg ulated upon activation normal T-cellexpressed and secretedの略称)、MCP-2 (mon ocyte chemoattractant protein-2の略称)、 MCP-3 (monocyte chemoattractant prote in-3の略称)、MCP-4 (monocyte chemoattract ant protein-4の略称) 等の走化性因子もエオタキシンよりも作用 強度は弱いものの、CCR3を介してエオタキシンと同様の作用を示し得ること が知られている (例えば、Kitaura, M. et al. J. Biol. Chem. 1996, 271, 7725; Daugherty, B. L. et al. J. Exp. Med. 1996, 183, 2349; Ponath, P .D. et al. J. Exp. Med. 1996, 183, 2437; Hi ath, H. et al. J. Clin. Invest. 1997, 99, 1 78; Patel, V. P. et al. J. Exp. Med. 1997, 1 85, 1163; Forssmann, U. et al. J. Exp. Me d. 185, 2171, 1997等参照)。

[0004]

エオタキシンの好酸球への作用は、遊走惹起のみだけでなく、接着分子受容体 (CD11b) の発現増強 (例えば、Tenscher, K. et al. Blood, 1996, 88, 3195等参照)、活性酸素の産生促進 (例えば、Elsner, J. et al. Eur. J. Immunol. 1996, 26, 1919等参照)、EDN (eosinophil-derived neurotoxineの略称)の放出促進 (El-Shazly, et al. Int. Arch. Allergy Immunol. 1998, 117 (suppl. 1), 55参照)等、好酸球の活性化に関する作用も報告されている。また、エオタキシンは骨髄からの好酸球及びその前駆細胞の血中への遊離を促進させる作用を有することも報告されている (例えば、Palframan, R. T. et al. Blood 1998, 91, 2240等参照)。

[0005]

エオタキシン及びCCR3が、気管支喘息等のアレルギー性疾患において重要 な役割を演じていることが、多くの報告により示唆されている。例えば、マウス 喘息モデルにおいて抗エオタキシン抗体により好酸球浸潤が抑制されること(G onzalo, J. -A. et al. J. Clin. Invest. 199 6,98,2332参照)、マウス皮膚アレルギーモデルにおいて抗エオタキシ ン抗血清により好酸球浸潤が抑制されること (Teixeira, M. M. et J. Clin. Invest. 1997, 100, 1657)、マウ スモデルにおいて抗エオタキシン抗体が肺肉芽腫の形成を抑制すること(Rut h, J. H. et al. J. Immunol. 1998, 161, 4276 参照)、エオタキシン遺伝子欠損マウスを用いた喘息モデル及び間質性角膜炎モ デルにおいて好酸球の浸潤が抑制されること(Rothenberg, M. E. J. Exp. Med. 1997, 185, 785参照)、喘息患 者の気管支では健常者に比べエオタキシン及びCCR3の発現が、遺伝子レベル 、蛋白レベルともに亢進していること(Ying,S.et a 1. J. Immunol. 1997, 27, 3507参照)、慢性副鼻腔炎患者の鼻 上皮下組織ではエオタキシンの発現が亢進していること(Am. J. Respi r. Cell Mol. Biol. 1997, 17, 683参照) 等が報告され ている。

[0006]

また、炎症性大腸疾患である潰瘍性大腸炎及びクローン病の炎症部位において、エオタキシンが多く発現していることが報告されていることから(Garcia-Zepda, E.A.etal.NatureMed.1996,2,449参照)、これらの疾患においてもエオタキシンが重要な役割を担っていることが考えられる。

[0007]

これらのデータから、エオタキシンは、CCR3を介して好酸球を病変部位に 集積、活性化することにより、好酸球が病変の進展に深く関わっていると想定さ れ得る疾患、例えば、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻 疹、接触皮膚炎、又はアレルギー性結膜炎等のアレルギー性疾患、潰瘍性大腸炎 又はクローン病等の炎症性腸疾患、好酸球増加症、好酸球性胃腸炎、好酸球増加 性腸症、好酸球性筋膜炎、好酸球性肉芽腫、好酸球性膿疱性毛包炎、好酸球性肺 炎、或いは好酸球性白血病等の発症、進展、維持に深く関与していることが強く 示唆されている。さらに、CCR3レセプターは好酸球のみならず好塩基球、T h 2 リンパ球上にも発現しており、エオタキシンによりこれらの細胞の細胞内力 ルシウムイオン濃度上昇及び細胞遊走が惹起されることが報告されていることか ら、エオタキシン及びCCR3はこれらの細胞を集積させ、活性化する事によっ てもアレルギー性疾患等、これらの細胞が関与する疾患の発症、進展、維持に関 わっていると考えられる(例えば、Sallusto, F. et al. ience 1997, 277, 2005; Gerber, B. O. et al . Current Biol. 1997, 7, 836; Sallusto, F. et al. J. Exp. Med. 1998, 187, 875; Ugucci oni, M. et al. J. Clin. Invest. 1997, 100, 1137; Yamada, H. et al. Biochem Biophys . Res. Commun. 1997, 231, 365等参照)。

[0008]

従って、エオタキシンのCCR3に対する結合を阻害する化合物、すなわち、

CCR3拮抗剤は、エオタキシンに代表されるCCR3のリガンドの標的細胞への作用を阻害することにより、アレルギー性疾患、炎症性腸疾患等の疾患の治療薬及び/又は予防薬として有用であることが期待できるが、そのような作用を有する薬剤は知られてない。

[0009]

また、HIV-1(ヒト免疫不全ウイルスー1)が宿主細胞に感染する際にCCR3を利用する可能性のあることが報告されていることから、CCR3拮抗剤はHIVウイルス感染に起因するエイズ(AIDS:後天性免疫不全症候群)の治療薬若しくは予防薬としても有用であることが期待できる(例えば、Choe, H. et al. Cell 1996, 85, 1135; Doranz, B . J. et al. Cell 1996, 85, 1149参照)。

[0010]

最近、ピペリジン誘導体(WO9802151号明細書、WO9804554 | 号明細書、WO0029377号明細書、WO0031033号明細書、WO0 035449号明細書、WO0035451号明細書、WO0035452号明 細書、WOOO35453号明細書、WOOO35454号明細書、WOOO3 5876号明細書、WO0035877号明細書、WO0051607号明細書 ,WOOO51608号明細書、WOOO51609号明細書、WOOO516 10号明細書、WO0053600号明細書、WO0058305号明細書、W 00059497号明細書、W00059498号明細書、W00059502 号明細書、WOOO59503号明細書、WOOO76511号明細書、WOO . 0 7 6 5 1 2 号明細書、WO 0 0 7 6 5 1 3 号明細書、WO 0 0 7 6 5 1 4 号明 細書、WO0076972号明細書、WO0076973号明細書、WO010 5782号明細書、WO0114333号明細書、WO0164216号明細書 、WO0177101号明細書、WO0192227号明細書、WO01982 68号明細書、WO0198269号明細書、WO0198270号明細書、W 〇0202525号明細書、WO0204420号明細書参照)、ピペラジン誘. 導体(E P 0 9 0 3 3 4 9 号明細書、W O 0 0 3 4 2 7 8 号明細書、W O 0 1 0 2381号明細書参照)、及びその他の低分子化合物(WO9955324号明

細書、WO9955330号明細書、WO0004003号明細書、WO0027800号明細書、WO0027835号明細書、WO0027843号明細書、WO0027843号明細書、WO0031032号明細書、WO0041685号明細書、WO0053172号明細書、WO0128987号明細書、WO0128987号明細書、WO0129000号明細書参照)が、CCR3レセプターに対する拮抗活性を有することが報告されている。しかしながら、これらの化合物は、本発明の化合物とは異なる。WO0107436号明細書及び号、WO0132615号明細書には、オキソピペラジン誘導体がファクターXa阻害活性を有することが記載されているが、本発明によるピペリジン誘導体に関する具体的記載はなく、これらの化合物がCCR3拮抗阻害活性を有することは知られていない。

[0011]

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、エオタキシン等のCCR3のリガンドが標的細胞上のCCR3に結合することを阻害する活性を有する低分子化合物、すなわちCCR3拮抗剤を提供することである。

[0012]

本発明の他の目的は、エオタキシン等のCCR3のリガンドが標的細胞上のCCR3に結合すること、及びエオタキシン等のCCR3のリガンドが標的細胞に作用することを阻害する方法を確立することである。

[0013]

本発明の更なる目的は、エオタキシン等のCCR3のリガンドが標的細胞上の CCR3に結合することが病因の一つであるような疾患の治療剤及び/又は予防 剤を提供することである。

[0014]

【課題を解決するための手段】

本発明は、式(I)

[0015]

【化2】

$$R^{1} \xrightarrow{(CH_{2})_{p}} N \xrightarrow{R^{2}} R^{2} \xrightarrow{N-(CH_{2})_{r}} R^{6}$$

$$(I)$$

[0016]

[式中、 R^1 はフェニル基、 C_3 \sim C_8 シクロアルキル基、或いはヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、及び/又は窒素原子を $1\sim3$ 個有する芳香族複素環基を表わし、

R¹におけるフェニル基又は芳香族複素環基は、ベンゼン環、又はヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、及び/又は窒素原子を1~3個有する芳香族複素環基と縮合して縮合環を形成してもよく、

 R^1 のフェニル基、 C_3 ~ C_8 シクロアルキル基、芳香族複素環基、又は縮合環の

置換基は、無置換或いは $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、フェニル基、 $C_3 \sim C_5$ アルキレン基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基、アミノ基、モノ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、ジ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、ピロリジニル基、ピペリジル基、 $C_3 \sim C_7$ ラクタム基、カルバモイル基、 $C_2 \sim C_7$ Nーアルキルカルバモイル基、 $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、ヒドロキシ基、ベンゾイル基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、又はtert-ブトキシカルボニルアミノ基によって置換されていてもよい。

[0017]

ただし、 R^1 が C_3 ~ C_8 シクロアルキル基の場合、その置換基にはアミノ基、モノ(C_1 ~ C_6 アルキル)アミノ基、又はジ(C_1 ~ C_6 アルキル)アミノ基を含まない。

[0018]

pは、1~6の整数を表す。

 R^2 及び R^3 は、同一又は異なって、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、又はフェニル基を表わし、 R^2 及び R^3 における $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基は、無置換或いはハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル基、アミノ基、カルバモイル基、カルボキシル基、シアノ基又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基によって置換されてもよい。

Xは、-CO-、 $-SO_2-$ 、 $-CH_2-$ 、-CS-、又は単結合を表す。

qは、O又は1を表す。

rは、0又は1を表す。

Yは、 $-(R^4)$ C=C(R^5) -、-S-、又は-N R^8 -を表す。

[0019]

 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基、 $C_3 \sim C_5$ アルキレン基、 $C_2 \sim C_4$ アルキレンオキシ基、 $C_1 \sim C_6$

 C_3 アルキレンジオキシ基、フェニル基、フェノキシ基、フェニルチオ基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、ベンゾイルアミノ基、ホルミル基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイル基、 $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルオキシ基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルアミノ基、 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルカノイルアミノ基、 $C_3 \sim C_7$ アルケノイルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_3 \sim C_8$ (アルコキシカルボニル)メチル基、アミノ基、モノ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、ジ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、カルバモイル基、 $C_2 \sim C_7$ Nーアルキルカルバモイル基、 $C_4 \sim C_9$ Nーシクロアルキルカルバモイル基、Nーフェニルカルバモイル基、Nー($C_7 \sim C_{12}$ フェニルアルキル)カルバモイル基、ピペリジルカルボニル基、モルホリニルカルボニル基、ピロリジニルカルボニル基、ピペラジニルカルボニル基、Nーメトキシカルバモイル基、(ホルミル)アミノ基、(チオホルミル)アミノ基、ウレイド基、又はチオウレイド基を表し、

 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 における前記基は、無置換或いは $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、 $C_3 \sim C_5$ アルキレン基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、 $C_3 \sim C_6$ アルコキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ)($C_1 \sim C_6$ アルコキシ)基、フェニル($C_1 \sim C_6$ アルコキシ)基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ)基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ)基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基、アミノ基、モノ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、ジ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、ピロリジニル基、ピペリジル基、($C_2 \sim C_7$ アルカノイル)ピペリジル基、 $C_3 \sim C_7$ ラクタム基、カルバモイル基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイル)ピペリジル基、 $C_4 \sim C_9$ N - シクロアルキルカルバモイル基、N-フェニルカルバモイル基、N-0 ロアルキルカルバモイル基、N-0 エニルカルバモイル基、N-0 ロアルキルカルバモイル基、N-1 エニルカルバモイル基、N-2 エニルカルバモイル基、N-2 エニルカルボニルカルボニルカルボニルスルボニルスルボニルストリコルオロメチル基、カルボキシル基、ヒドロキシ基、ベンゾイル基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、N-2 は窒素原子を1~3 個有し、N-3 個有し、N-4 に変素原子を1~3 個有し、N-5 に変素の表されてもよい複素環又は芳香族複素環によって置換されていてもよい。

[0020]

 R^8 は、水素原子又は $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表わし、 R^8 における $C_1 \sim C_6$ アルキル基は、無置換或いはハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、メルカプト基、グアニジノ基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基、フェニル基(フェニル基は、無置換或いはハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、又はベンジルオキシ基によって置換されていてもよい。)、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、ベンジルオキシカルボニル基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイル基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルオキシ基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルアミノ基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルアミノ基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルアミノ基、モノ($C_1 \sim C_6$ アルキル入ルホニル基、 $C_2 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、アミノ基、モノ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、ジ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、又はウレイド基によって置換されていてもよい。〕

で表されるピペリジン誘導体、その薬学的に許容される酸付加体、又はその薬学的に許容される $C_1 \sim C_6$ アルキル付加体である。

[0021]

また本発明は、前記式(I)で表されるピペリジン誘導体、その薬学的に許容される酸付加体、又はその薬学的に許容される $C_1 \sim C_6$ アルキル付加体を有効成分とするCCR3拮抗作用を有する医薬組成物、又はCCR3が関与する疾患の予防及び/又は治療用組成物であって、前記疾患はアレルギー性疾患、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、接触皮膚炎、又はアレルギー性結膜炎、炎症性腸疾患、エイズ(後天性免疫不全症候群)である。

[0022]

【発明の実施の形態】

式(I)において、 R^1 はフェニル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、或いはヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、及び/又は窒素原子を $1\sim3$ 個有する芳香族複素環基を表わし、

 R^1 におけるフェニル基又は芳香族複素環基は、ベンゼン環、或いはヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、及び/又は窒素原子を $1\sim3$ 個有する芳香族複素環基と縮合して縮合環を形成してもよく、

さらに \mathbf{R}^1 におけるフェニル基、 $\mathbf{C}_3 \sim \mathbf{C}_8$ シクロアルキル基、芳香族複素環基、又は縮合環は、無置換或いはハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、 $\mathbf{C}_1 \sim \mathbf{C}_6$ アルキル基、 $\mathbf{C}_3 \sim \mathbf{C}_8$ シクロアルキル基、 $\mathbf{C}_2 \sim \mathbf{C}_6$ アルケニル基、 $\mathbf{C}_1 \sim \mathbf{C}_6$ アルコキシ基、 $\mathbf{C}_1 \sim \mathbf{C}_6$ アルキレンオキシ基、 $\mathbf{C}_1 \sim \mathbf{C}_6$ アルキレンジオキシ基、フェニル基、 $\mathbf{C}_2 \sim \mathbf{C}_4$ アルキレンオキシ基、 $\mathbf{C}_1 \sim \mathbf{C}_3$ アルキレンジオキシ基、フェニル基、フェノキシ基、フェニルチオ基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、ベンゾイルアミノ基、ホルミル基、 $\mathbf{C}_2 \sim \mathbf{C}_7$ アルカノイル基、 $\mathbf{C}_2 \sim \mathbf{C}_7$ アルカノイルアミノ基、 $\mathbf{C}_1 \sim \mathbf{C}_6$ アルキルスルホニル基、 $\mathbf{C}_3 \sim \mathbf{C}_8$ (アルコキシカルボニル)メチル基、アミノ基、モノ($\mathbf{C}_1 \sim \mathbf{C}_6$ アルキル)アミノ基、又は、ジ($\mathbf{C}_1 \sim \mathbf{C}_6$ アルキル)アミノ基、カルバモイル基、 $\mathbf{C}_2 \sim \mathbf{C}_7$ Nーアルキルカルバモイル基、 $\mathbf{C}_4 \sim \mathbf{C}_9$ Nーシクロアルキルカルバモイル基、 \mathbf{N} ーフェニルカルバモイル基、ピペリジルカルボニル基、モルホリニルカルボニル基、ピロリジニルカルボニル基、ピペラジニルカルボニル基、 \mathbf{N} ーメトキシカルバモイル基、(ホルミル)アミノ基、又はウレイド基で置換されてもよく、

これらのフェニル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、芳香族複素環基、又は縮合環の置換基は、無置換或いは $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、フェニル基、 $C_3 \sim C_5$ アルキレン基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル 基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル チオ基、アミノ基、モノ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、ジ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、ピロリジニル基、ピペリジル基、 $C_3 \sim C_7$ ラクタム基、カルバモイル基、 $C_2 \sim C_7$ Nーアルキルカルバモイル基、 $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、ヒドロキシ基、ベンゾイル基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、又は $1 \sim 1000$ では、カルボニルアミノ基によって置換されていてもよい。

[0023]

なお、 R^1 におけるフェニル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、芳香族複素環基、又は縮合環の置換基の数、及び R^1 のフェニル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、芳香族複素環基、又は縮合環の置換基のさらなる置換基の数は、化学的に可能

と考え得る数であり、好ましくは $0\sim15$ 個、より好ましくは $0\sim10$ 個、さらにより好ましくは $0\sim7$ 個である。

[0024]

 R^1 における「 C_3 ~ C_8 シクロアルキル基」とは、例えばシクロプロピル、シクロプチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及び、シクロオクチル基等の環状のアルキル基を意味し、その好適な具体例としては、シクロプロピル基、シクロペンチル基、及び、シクロヘキシル基等が挙げられる。

[0025]

R¹における、「ヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、及び/又は窒素原子を1~3個有する芳香族複素環基」とは、例えば、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、トリアジニル、トリアゾリル、オキサジアゾリル(フラザニル)、チアジアゾリル基等の芳香族複素環基を意味し、その好適な具体例としては、チエニル、フリル、ピロリル、及びピリジル基等が挙げられる。

[0026]

R¹における「縮合環」とは、上記フェニル基又は芳香族複素環基が、ベンゼン環、又はヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、及び/又は窒素原子を1~3個有する芳香族複素環基と可能な任意の位置で縮合して形成される2環式芳香族複素環基を意味し、その好適な具体例としては、ナフチル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、キノリル及びベンゾイミダゾリル基等が挙げられる

[0027]

式(I)のR¹は、フェニル基、チエニル基、フラニル基、ピロリル基、ナフチル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフラニル基、又はインドリル基である場合が特に好ましい。

[0028]

 R^1 におけるフェニル基、 C_3 \sim C_8 シクロアルキル基、芳香族複素環基、又は 、縮合環の置換基としての「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素 原子、ヨウ素原子等を意味し、その好適な具体例としてはフッ素原子、塩素原子 、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

[0029]

 R^1 の置換基としての「 $C_1 \sim C_6$ アルキル基」とは、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ペンチル、n-ペンチル、n-ペンチル、n-ペンチル、イソプロピル、イソブチル、n-ペン・n-ペン・n-ペ

[0030]

 R^1 の置換基としての「 C_3 ~ C_8 シクロアルキル基」は、前記 R^1 における「 C_3 ~ C_8 シクロアルキル基」の定義と同様であり、その好適な具体例も同じ基を挙げることができる。

[0031]

 R^1 の置換基としての「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基」とは、例えば、ビニル、アリル、1-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-1-プロペニル、4-ペンテニル、5-ヘキセニル、4-メチル-3-ペンテニル基等の $C_2 \sim C_6$ の直鎖又は分枝状のアルケニル基を意味し、その好適な具体例としては、ビニル基及び2-メチル-1-プロペニル基等が挙げられる。

[0032]

 R^1 の置換基としての「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基」とは、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル基とオキシ基とからなる基を意味し、その好適な具体例としては、メトキシ基、エトキシ基等が挙げられる。

[0033]

 R^1 の置換基としての「 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基」とは、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル基とチオ基とからなる基を意味し、その好適な具体例としては、メチルチオ基、エチルチオ基等が挙げられる。

[0034]

 R^1 の置換基としての「 $C_3 \sim C_5$ アルキレン基」とは、例えば、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、及び、1-メチルトリメチレン基等の C_3 $\sim C_5$ の 2 価のアルキレン基を意味し、その好適な具体例としては、トリメチレン基、テトラメチレン基等が挙げられる。

[0035]

 R^1 の置換基としての「 $C_2 \sim C_4$ アルキレンオキシ基」とは、例えば、エチレンオキシ($-CH_2CH_2O-$)、トリメチレンオキシ($-CH_2CH_2CH_2O-$)、テトラメチレンオキシ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2O-$)、1,1-ジメチルエチレンオキシ($-CH_2C$ (CH_3) $_2O-$)基等の、 $C_2 \sim C_4$ の2個アルキレン基とオキシ基とからなる基を意味し、その好適な具体例としては、エチレンオキシ基、トリメチレンオキシ基等が挙げられる。

[0036]

 R^1 の置換基としての「 C_1 ~ C_3 アルキレンジオキシ基」とは、例えば、メチレンジオキシ($-OCH_2O-$)、エチレンジオキシ($-OCH_2CH_2O-$)、トリメチレンジオキシ($-OCH_2CH_2CH_2O-$)、プロピレンジオキシ($-OCH_2CH$ (CH_3)O-)基等の C_1 ~ C_3 の2 価アルキレン基と2 個のオキシ基とからなる基を意味し、その好適な具体例としては、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基等が挙げられる。

[0037]

 R^1 の置換基としての「 $C_2 \sim C_7$ アルカノイル基」とは、例えば、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、イソブチリル、3ーメチルブタノイル、2ーメチルブタノイル、ピバロイル、4ーメチルペンタノイル、3, 3ージメチルブタノイル、5ーメチルヘキサノイル基等の $C_2 \sim C_7$ の直鎖又は分枝状のアルカノイル基を意味し、その好適な具体例としては、アセチル基等が挙げられる。

[0038]

 R^1 の置換基としての「 $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル基」とは、前記 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基とカルボニル基とからなる基を意味し、その好適な具体例としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が挙げられる。

[0039]

 R^1 の置換基としての「 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルオキシ基」とは、前記 $C_2 \sim C_7$ アルカノイル基とオキシ基とからなる基を意味し、その好適な具体例としてはアセチルオキシキ基等が挙げられる。

[0040]

 R^1 の置換基としての「 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルアミノ基」とは、前記 $C_2 \sim C_7$ アルカノイル基とアミノ基とから成る基を意味し、その好適な具体例としては、アセチルアミノ基等が挙げられる。

[0041]

 R^1 の置換基としての「 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基」とは、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル基とスルホニル基とからなる基を意味し、その好適な具体例としては、メチルスルホニル基等が挙げられる。

[0042]

 R^1 の置換基としての「 $C_3 \sim C_8$ (アルコキシカルボニル)メチル基」とは、前記 $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル基とメチル基とからなる基を意味し、その好適な具体例としては、(メトキシカルボニル)メチル基、(エトキシカルボニル)メチル基等が挙げられる。

[0043]

 R^1 の置換基としての「モノ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基」とは、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル基によって置換されたアミノ基を意味し、その好適な具体例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基等が挙げられる。

[0044]

 R^1 の置換基としての「ジ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基」とは、同一又は異なった2つの前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル基によって置換されたアミノ基を意味し、その好適な具体例としては、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、N- エチルー N- メチルアミノ基等が挙げられる。

[0045]

 \mathbb{R}^1 の置換基としての「 $\mathbb{C}_2 \sim \mathbb{C}_7 \mathbb{N}$ - アルキルカルバモイル基」とは、前記 \mathbb{C}_1 $\sim \mathbb{C}_6$ アルキル基とカルバモイル基とからなる基を意味し、その好適な具体例と

しては、N-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基等が挙げられる

[0046]

 R^1 の置換基としての「 C_4 ~ C_9 N-シクロアルキルカルバモイル基」とは、前記 C_3 ~ C_8 シクロアルキル基とカルバモイル基とからなる基を意味し、その好適な具体例としては、N-シクロペンチルカルバモイル基、N-シクロヘキシルカルバモイル基等が挙げられる。

[0047]

R¹の置換基としての「ピペリジルカルボニル基」とは、ピペリジンとカルボニルが結合した基を意味し、好適な具体例としては(1-ピペリジル)カルボニル基等が挙げられる。

[0048]

 R^1 の置換基としての「モルホリニルカルボニル基」とは、モルホリンとカルボニルが結合した基を意味し、好適な具体例としては(1-モルホリニル)カルボニル基等が挙げられる。

[0049]

R¹の置換基としての「ピロリジニルカルボニル基」とは、ピロリジンとカルボニルが結合した基を意味し、好適な具体例としては(1 - ピロリジニル)カルボニル基等が挙げられる。

[0050]

 R^1 の置換基としての「ピペラジニルカルボニル基」とは、ピペラジンとカルボニルが結合した基を意味し、好適な具体例としては(1-ピペラジニル)カルボニル基等が挙げられる。

[0051]

 R^1 におけるフェニル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、芳香族複素環基、又は縮合環の置換基のさらなる置換基としての「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基」とは、例えば、エチニル、メチルエチニル、エチルエチニル基等の $C_2 \sim C_6$ アルキニル基を意味し、その好適な具体例としては、エチニル基等が挙げられる。

[0052]

 R^1 の置換基のさらなる置換基としての「 C_3 ~ C_8 シクロアルケニル基」とは、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、1, 3 - シクロヘキサジエニル基等の C_3 ~ C_8 の環状のアルケニル基を意味し、その好適な具体例としては、シクロヘキセニル基等が挙げられる。

[0053]

 R^1 の置換基のさらなる置換基としての「 $C_3 \sim C_7$ ラクタム基」とは、例えば、3-プロパンラクタム、4-ブタンラクタム、5-ペンタンラクタム、6-ペキサンラクタム等の環状アミドから水素原子を1 個除いた基を意味し、その好適な具体例としては「4-ブタンラクタムから水素原子を1 個除いた基」等が挙げられる。

[0054]

- 式(I)において、pは、1~6の整数を表し、好ましくは1又は3である。
- 式(I)において、 R^2 及び R^3 は、同一又は異なって、水素原子、 $C_1\sim C_6$ アルキル基、又はフェニル基を表わし、 R^2 及び R^3 における $C_1\sim C_6$ アルキル基又はフェニル基は、無置換或いはハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_1\sim C_6$ アルキル基、 $C_2\sim C_7$ アルコキシカルボニル基、アミノ基、カルバモイル基、カルボキシル基、シアノ基又は $C_1\sim C_6$ アルコキシ基によって置換されてもよい。

[0055]

なお、 R^2 及び R^3 における C_1 ~ C_6 アルキル基又はフェニル基の置換基の数は、化学的に可能と考え得る数であり、好ましくは0~13個、より好ましくは0~10個、さらにより好ましくは0~7個である。

[0056]

 R^2 及び R^3 における C_1 ~ C_6 アルキル基は、 R^1 におけるフェニル基、 C_3 ~ C_6 000 アルキル基、芳香族複素環基、又は縮合環の置換基として定義されたものと同様であり、同じ例を好適な具体例として挙げることができる。

[0057]

 R^2 及び R^3 における C_1 ~ C_6 アルキル基又はフェニル基の置換基としてのハロゲン原子、 C_1 ~ C_6 アルキル基、 C_2 ~ C_7 アルコキシカルボニル基及び C_1 ~ C_6 アルコキシ基は、前記 R^1 におけるフェニル基、 C_3 ~ C_8 シクロアルキル基、芳

香族複素環基又は縮合環の置換基について定義されたものと同様であり、それぞれ同じ例を好適な具体例として挙げることができる。

[0058]

- 式(I)の R^2 及び R^3 は、水素原子を表わす場合が特に好ましい。
- 式(I)において、Xは、-CO-、 $-SO_2-$ 、 $-CH_2-$ 、-CS-又は単結合を表す。いずれも好適な具体例として挙げることができる。ここで、-CO-はカルボニル基を、 $-SO_2-$ はスルホニル基を、-CS-はチオカルボニル基をそれぞれ意味する。

[0059]

- 式 (I) において、qは0又は1を表し、rは0又は1を表す。好適な具体例として、q=0かつr=0、q=1かつr=0、及びq=0かつr=1の場合を挙げることができる。
- 式(I)において、Yは、 $-(R^4)$ $C=C(R^5)$ -、-S-、又は $-NR^8$ -を表す。いずれも好適な具体例として挙げることができる。

[0060]

ルホリニルカルボニル基、ピロリジニルカルボニル基、ピペラジニルカルボニル基、Nーメトキシカルバモイル基、(ホルミル)アミノ基、(チオホルミル)アミノ基、ウレイド基、又はチオウレイド基を表し、

[0061]

なお、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 における上記の基の置換基の数は、化学的に可能と考え得る数であり、好ましくは $0\sim15$ 個、より好ましくは $0\sim10$ 個、さらにより好ましくは $0\sim7$ 個である。

[0062]

 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 における $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基、 $C_3 \sim C_5$ アルキレン基、 $C_2 \sim C_4$ アルキレンオキシ基、 $C_1 \sim C_3$ アルキレンジオキシ基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイル基、 $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル基、ピペリジルカルボニル基、モルホリニルカルボニル基、ピロリジニルカルボニル基、ピペラジニルカルボニル基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルオキシ基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイル

アミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_3 \sim C_8$ (アルコキシカルボニル)メチル基、モノ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、又は、ジ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、カルバモイル基、 $C_2 \sim C_7$ Nーアルキルカルバモイル基、 $C_4 \sim C_9$ Nーシクロアルキルカルバモイル基は、 R^1 におけるフェニル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、芳香族複素環基、又は縮合環の置換基或いはそれら置換基のさらなる置換基についてそれぞれ定義されたものと同様であり、それぞれ同じ例を好適な具体例として挙げることができる。

[0063]

 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 における「 C_4 ~ C_{10} シクロアルカノイルアミノ基」とは、 C_4 ~ C_{10} シクロアルカノイル基とアミノ基からなる基を意味し、その好適な具体例は、シクロプロパノイルアミノ、シクロブタノイルアミノ、シクロペンタノイルアミノ、シクロヘキサノイルアミノ等が挙げられる。

 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 における「 C_3 ~ C_7 アルケノイルアミノ基」とは、 C_3 ~ C_7 アルケノイル基とアミノ基からなる基を意味し、その好適な具体例はアクリロイル等が挙げられる。

[0064]

 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 における「 C_1 ~ C_6 アルキルスルホニルアミノ基」とは、 C_1 ~ C_6 アルキルスルホニル基とアミノ基からなる基を意味し、その好適な具体例はメチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ、ブチルスルホニルアミノ等が挙げられる。

 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 における「 $N-(C_7\sim C_{12}$ フェニルアルキル)カルバモイル基」とは、カルバモイル基と $C_7\sim C_{12}$ フェニルアルキル基からなる基を意味し、その好適な具体例はフェニルメチルカルバモイル、フェニルエチルカルバモイル等が挙げられる。

[0065]

 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 の置換基としての C_1 ~ C_6 アルキル基、 C_2 ~ C_6 アルケニル基、 C_2 ~ C_6 アルキニル基、 C_3 ~ C_5 アルキレン基、 C_3 ~ C_8 シクロアルキル基、 C_1 ~ C_6 アルコキシ基、 C_1 ~ C_6 アルキルチオ基、モノ(C_1 ~ C_6 アルキル)アミノ基、ジ(C_1 ~ C_6 アルキル)アミノ基

、 $C_3 \sim C_7$ ラクタム基、 $C_2 \sim C_7 N$ - アルキルカルバモイル基、 $C_4 \sim C_9 N$ - シクロアルキルカルバモイル基は、 R^1 におけるフェニル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、芳香族複素環基、又は縮合環の置換基、或いはそれら置換基のさらなる置換基についてそれぞれ定義されたものと同様であり、それぞれ同じ例を好適な具体例として挙げることができる。

[0066]

 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 の置換基としての「 $(C_1\sim C_6$ アルコキシ)($C_1\sim C_6$ アルコキシ)基」とは、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ基と $C_1\sim C_6$ アルコキシ基からなる基を意味し、その好適な具体例はメトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ基等が挙げられる。

[0067]

 \mathbf{R}^4 、 \mathbf{R}^5 、 \mathbf{R}^6 及び \mathbf{R}^7 の置換基としての「フェニル($\mathbf{C}_1 \sim \mathbf{C}_6$ アルコキシ)基」とは、フェニル基と $\mathbf{C}_1 \sim \mathbf{C}_6$ アルコキシ基からなる基を意味し、その好適な具体例は、ベンジルオキシ、フェニルエトキシ、フェニルプロポキシ基等が挙げられる。

[0068]

 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 の置換基としての「(C_2 ~ C_7 アルカノイル)ピペリジル基」とは、 C_2 ~ C_7 アルカノイル基とピペリジル基からなる基を意味し、その好適な具体例は1-(アセチル)-4-ピペリジル基等を挙げられる。

[0069]

式(I)において、 R^8 は、水素原子又は $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表わし、 R^8 における $C_1 \sim C_6$ アルキル基は、無置換或いはハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、メルカプト基、グアニジノ基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基、フェニル基(フェニル基は、無置換或いはハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、又はベンジルオキシ基によって置換されていてもよい。)、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、ベンジルオキシカルボニル基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイル基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルオキシ基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルアミノ基、 $C_2 \sim C_7$

キルカルバモイル基、 $C_2 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、アミノ基、モノ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、ジ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基、又はウレイド基によって置換されていてもよい。

[0070]

なお、 R^8 における C_1 ~ C_6 アルキル基の置換基の数、及び R^8 における C_1 ~ C_6 アルキル基の置換基であるフェニル基の置換基の数は、化学的に可能と考え得る数であり、好ましくは0~15個、より好ましくは0~10個、さらにより好ましくは0~10個である。

[0071]

 R^8 としての C_1 ~ C_6 アルキル基は、 R^1 におけるフェニル基、 C_3 ~ C_8 シクロアルキル基、芳香族複素環基、又は、縮合環の置換基について定義されたものと同様であり、同じ例を好適な具体例として挙げることができる。

[0072]

 R^8 における $C_1 \sim C_6$ アルキル基の置換基としてのハロゲン原子、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイル基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイル基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルアミノ基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルアミノ基、 $C_2 \sim C_7$ アルカノイルアミノ基、 $C_2 \sim C_7$ Nーアルキルカルバモイル基、 $C_2 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、モノ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基及びジ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ基は、前記 R^1 におけるフェニル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、芳香族複素環基又は縮合環の置換基について定義されたものと同様であり、それぞれ同じ例を好適な具体例として挙げることができる。

[0073]

式(I)のピペリジン誘導体の好適な具体例として、下記の表 $1\sim$ 表8に示される各置換基を含有する化合物を挙げることができる。なお、表 $1\sim$ 表8において、「compnd. No.」は「化合物番号」を意味する。

[0074]

表1-1から表1-6は、X=単結合、q=0、r=0、かつ $Y=-(R^4)$ $C=C(R^5)$ -で表される化合物の好適な具体例である。

《表1-1》

[0075]

【表1】

《表1−1》 X =単結合, q = 0, r = 0, Y = -(R4)C=C(R5)-								
empnd NO.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	
1-1-1	CI	н	Н	н	н	н	н	
1-1-2	CI CI	н	н	Н	н	NO2	н	
1-1-3	ci Ci	H	H	н	н	Me	н .	
1-1-4	CI	н	Н	H	н	CI	н	
1-1-5	CI	н	н	н	н	F	н	
1-1-6	a Ci	н	н	н	.н	CF3	н	
1-1-7	CI CI	н	н	н	н	СООН	н	
1-1-8	CI.	н	н	н	Ci	CI	н	
1-1-9	CI	н	н	н	н	н	Me	
1-1-10	C:	. н	н	н	н	MeO	н	
1-1-11	a C.	н	Н	н	н	н	NO2	

【表2】

表1	-1	o	つづ	き1
----	----	---	----	----

1-1-12	CI .	н	н	н	н	н	MeO
1-1-13	CI CI	н	н	н	н	Н	, F
1-1-14	CI	н	н	Н	н	н	CI
1-1-15	CI .	н	н _.	Н	н	OCF3	Н
1-1-16	CI CI	н	Н	н	н	CN	н
1-1-17	CI	н	н	н	н	H	CN
1-1-18	a C	н	н	н	н	н	СООН
1-1-19	ci Ci	H	н	н	н	ОН	н
1-1-20	a C	Н	н	н	н	н	ОН
1-1-21	MeN	н	н	н	н	NO2	Н
1-1-22	MeN	н	н	н	н	Me	н
1-1-23	MeN	н	н	н	н	. CI	н

[0076]

【表3】

表1-1のつづき2

1-1-24	MeN	н	н	H	Н	F	Н
1-1-25	MeN	н	н	н	н	CF3	н
1-1-26	MeN	н	н	н	Н	соон	н
1-1-27	M eN	н	н	н	CI	CI	[‡] H
1-1-28	MeN	н	н	, Н	н	н	Me
1-1-29	MeN	н	н	н	н	MeO	н
1-1-30	MeN.	н	н	н	н	. н	NO2
1-1-31	MeN.	н	н	н	Н	н	MeO
1-1-32	MeN.	н	н	н .	н	н	F
1-1-83	MeN	н	н	н	н	н	CI
1-1-34	MeN.	н	н	н	н	OCF3	н
1-1-35	MeN	н	н	н	н	CN	н

[0077]

【表4】

表1-1	のつ	づき3
------	----	-----

1-1-96	MeN	н	н	н	н	н	CN
1-1-97	MeN.	н	н	н	н	н	СООН
1-1-38	MeN	н	н	н	н	ОН	Н
1-1-39	MeN	н	н	н	н	н	ОН
1-1-40	Q.	н	н	н	н	NO2	н
1-1-41	Q.		н	н .	н	Ме	н
1-1-42	Q.	н	н	н	н	CI	Н
1-1-43		н	н	н	н	F	н
1-1-44	Q.	. н	н	н	н	CF3	H .
1-1-45	Q.	н	н	н	н	СООН	н
1-1-46		н				CI	н
1-1-47	Q.	н		Н		н	Me

[0078]

【表 5】

表1	-1	A	-	-	屯人	
acc :	- 1	w	_	_	24	

1-1-48	Q.	н	н	н	н	MeO	н	
1-1-49	Q.	н	н	н	H	н	NO2	
1-1-50	Q.	н	Н	н	Н	н	MeO	
1-1-51	Q.	н	н	н	н	H	F	
1-1-52	Q	. н	н	н	н	н	CI	
1-1-53	Q.	н	н	н	н	OCF3	н	
1-1-54	Q.	н .	н	н	н	CN	н	
1-1-55	Q.	. н	н	н	н .	н	CN	
1-1-56	Q.	н	н	н	н	H .	соон	
1-1-57	Q.	Н	Н.	н	н	ОН	н	
1-1-58	Q.	н		н	н	н	ОН	
1-1-59	Q	Н	н	н	н	NO2	н	

[0079]

【表 6】

						表1-	・1のつつ	き5
1-1-60	Q.,	н	н	н	н	Me	н	
1-1-61	Q	н	н	н	н	CI	н .	
1-1-62	Q	н	н	н	Н	F	н	
1-1-63	Q	н	н	н	H	CF3	н	
1-1-64	Q	н	н	н	н	соон	н	
1-1-65	Q	н	н	н	CI	CI	н	
1-1-66	Q	н	н .	н	Н	н	Ме	
1-1-67	Q	н	н	н	н	MeO	н	
1-1-68	Q	н	н .	н	н	н	NO2	
1-1-69	Q	н	н	н	н	н	MeO	
1-1-70	Q	н	н	н.	н	н	F	
	^							

[0080]

【表7】

銀1 ー1	のつづ	き6
--------------	-----	----

1-1-72	Q	н	н	н	н '	OCF3	н
1-1-73	Q	н	н	н	н	GN	н
1-1-74	Q.	н	н	н .	н	н	CN ,
1-1-75	Q	н	н	н	н	н	СООН
1-1-76	Q	н	н	н	н	ОН	н
1-1-77	Q	н	н	н	н	н	ОН
1-1-78	ст Сон	н	н	н	н	NO2	Н
1-1-79	CIOH	н	н	н	н	Ме	н
1-1-80	CI OH	н	н	н	н	CI	н
1-1-81	CICH	н	Н	Н	н	F	н
1-1-82	CI COH	н	н		н	· CF3	н
1-1-83	CI COH				н	СООН	н

[0081]

表1-1のつづき7

【表8】

1-1-84	CI OH	н	н	н	CI	CI	н	
1-1-85	CH CH	н	н	н	н	н	Me	
1-1-86	CI OH	н	н	н	н	MeO	н	
1-1-87	ОН	н	н	Н	н	н	NO2	
1-1-88	СІ	н	н	H	н	н	MeO	
1-1-89	CIOH	н	н	н	н	н	F	
1-1-90	CI CI	н	н	н	н	н	CI	
1-1-91	а	н	н	н	н	OCF3	н	
1-1-92		н	н	н	н	CN	н	
1-1-93	CI COH	н	н	н	н	н	CN	
1-1-94	CI COH	н	н	н	н	н	соон	
1-1-95	СІ	н	н	н	н	ОН	н	

[0082]

【表9】

表1	-1	Ø	つ	づ	き8	
----	----	---	---	---	----	--

1-1-96	CI	Н	н	н	н	Н	ОН
1-1-97	В	н	н	н	н	NO2	н
1-1-98	Вг	, н	H	н	н	Мә	н
1-1-99	Вг	н	н	н	н	CI	н
1-1-100	ВГ	н	н	н	. H	F	н
1-1-101	ВГОН	H	н	н	н	CF3	н
1-1-102	Вг СОН	н	Н	н	н	ССОН	' н
1-1-103	В	. н	н	H	CI	CI	Н
1-1-104	Вг	н	н	н	н	н	Мө
1-1-105	Br OH		H	н	н	MeO	H .
1-1-108	Вг	н	н	н	н	н	NO2
1-1-107	В	н	н	н	н	н	MeO

[0083]

表1-1のつづき9

【表10】

1-1-108 _{Br}	.он	н	н	н	н	н	F
1-1-109 Br	,ОН ~-^	н	н	н	н	н	CI
1-1-110 Br	ОН	Н	н	н	н	OCF3	н
1-1-111 Br	ОН	н	н	н	н	CN .	н
1-1-112 Br	ОН	H	н	н	н	н	CN
1-1-113 _{Br}	ОН	н	Н	,н	н	н	СООН
1-1-114 _{Br}	ОН	н	н	н	н	ОН	н
1-1-115 Br	ОН	. н	н	н	н	н	ОН
1-1-116	.	н	н	н	н	NO2	н
1-1-117	1.	н	н	н	н	Ме	н
1-1-117		н	н	н	н	Cl	н
1-1-119	Ž.,	н	н	н	н	F	н

[0084]

表1-1のつづき10

【表11】

1-1-120	<u>\$</u>	н	H .	н	н	CF3	н	
1-1-121	8.	н	н.	н	н	COOH	н	
1-1-122	9	н	н	н	CI	CI .	н	
1-1-123	9	н	н	н	н	н	Me	
1-1-124	8	н	н	н	н	MeO		
1-1-125	\$2.	н	н	н	н	н`	NO2	
1-1-126	Q .	н	н	н	н	н	MeO	
1-1-127	Q	н	н	н	н	н	F	
1-1-128	8.	н	н	н	н	н	CI	
1-1-129		н	н	н	н	OCF3	н	
1-1-130	8.	н	н	н	н	CN	Н	
1-1-131	\$	н	Н	н	н	н	CN	

[0085]

表1~1のつづき11

【表12】

1-1-132		н	н	н	н	н	СООН
1-1-133	8	н	н	н	н.	ОН	н
1-1-134	8	н	H	Н	н	н	ОН
1-1-135	CI OH	н	H	н	н	NO2	н
1-1-136	CI OH	Н	н	н	н	Me	н
1-1-137	CIOH	н .	н	н	н	CI .	н
1-1-138	CI OH	н	н	н	н	F	н
1-1-139	CIOH	Н	н	н	н	CF3	· н
1-1-140	CI OH	н	н	н	н	СООН	н
1-1-141	CI OH	н.	н	н	CI	. Cl	н
1-1-142	CI OH	н	Н	Н	H	н	Me
1-1-143	CI OH	н	н	Н	Н	MeO	н

[0086]

【表13】

表1-1のつづき12

[0087]

《表1-2》

【表14】

《表1-2》X = 単結合, q = 0, r = 0, Y = -(R4)C=C(R5)-

	250		0, 1 - 0,	(14-7)	3 3(110		
cmpnd NO.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7
1-2-1	MeN	Н	Н	Н	н	Н	Н
1-2-2	Q.	н	н	Н	Н	н	н
1-2-3	Q	н	Н	н	н	Н	. Н
1-2-4	CI C.	н	н	н	Н	н	н
1-2-5	Q.	н	н	н	н	н	н
1-2-6	F ₃ C	н	н	н	н	н	н
1-2-7	LQ.	н	н	н	Н	н	н
1-2-8	NC C	Н	н	н	Н	н	Н
1-2-9	02 -S	н	н	, н	Н	н	н
1-2-10	MeOOC	H	н	н	н	н	н
1-2-11	MeO	н	н	Н	н	Н	н

[0088]

【表15】

表1	-20	つづき1
----	-----	------

	\cap				• •	ы	u	
1-2-12	\\\\ .	Н	н	н	п	н	п	
1-2-13		н	н	H	Н	н	н	
1-2-14	Q.,.	Н	H	н	н	н	н	
1-2-15	HN.	н	н	н	н	Н	н	
1-2-16	C. No.	н	н	H	н	н	н	
1-2-17		н	н	Н	н	н	н	
1-2-18	S	н	н	н	н	н	н	
1-2-19	QL.	н	H	н	H	н	н	
1 –2–20	C.	н	H	н	н	H	н	
1-2-21	12.	н	н	Н	н	н	н	
1-2-22	Qr.	н	H	н	н	н	н	
1-2-23	N .	н	н	н	н	н	н	

[0089]

【表16】

来1	_	2	മ	7	づき2
-4X	_	_	V.	_	<i></i>

1-2-24	Z _N	н	н	н	Н	н	н	
1-2-25		н	н	н	н	н	Н	
1-2-26	HN.N	H	н	н	Н	н	н	
1-2-27		Н	Н	н	н	н	. н	
1-2-28		H	н	н	н	H	н	
1-2-29	CN.	н	н	н	н	н	н	
1-2-30	Q.	н	Н,	н	н	н	н	
1-2-31	Ç _N	н	н	Ħ.	н	н	н	
1-2-32	00	н	н	H .	н	н	н	
1-2-33	Q.	н	н	н	н	н	н	
1-2-34		н	н	н	н	н	н	
1-2-35	CICI	н	н	H	н	н	н	

[0090]

【表17】

表1-2のつづき3

1-2-36	CI.	H	н	н	н	н	н	
1-2-37	O ₂ N	н	н	H	н	н	н	
1-2-38	F ₃ C	н	н	н	н	н	н	
1-2-39	Br	н	н	н	н	н	н	
1-2-40	<u> </u>	н	н	н	н	н	н	
1-2-41	но	Н	н	H .	н	н	н	
1-2-42	но	н	н	н	Н	н	н	
1-2-43	-N-C	н	н	н	н	н	H	
1-2-44	THO	H	н	н	. н	н	н	
1-2-45	~°Q.	н	н	н	н	H .	н	
1-2-46		н	н	н	н	н	н	

[0091]

【表18】

[0092]

【表19】

表1-2のつづき5

1-2-58	FQ.	н	н	н	н	H	н
1-2-59	C.	н	н	н	н	н	н
1-2-60	F.	H	н	н	н	н	H
1 -2-61	Meo	н	н	н	Н .	Н	н
1-2-62	YOU.	н	н	н	н	н	н
1 -2-6 3	O°Q.	н	. т	н	н	н	H
1-2-64	F3CO	н	н	Н	н	н	н
1-2-65	a C	н	н	н	н	н	н
1-2-66	F ₃ C	н	н	H	н	н	н
1-2-67	ноос	н	н	н	н	н	H
1–2 –6 8	CF ₉ OH	н	Н.	Н	. н	Н	H,
1-2-69	OH .	н	Н	н	н	н	н

[0093]

【表20】

表1	-20	つづ	き6
----	-----	----	----

1-2-70	0.0.	н	н	н	н	н	н	
1-2-71	0.0.	н	н	н	н	н	н	
1-2-72	Br	н	н	н	н	н	н	
1-2-73	NC C.	н	н	н	н	Н	н	
1 –2–74	MeO	Н	Н	н	н	Н	н	
1-2-75	O ₂ N	н	Н	н	н	H	н	
1-2-76		н	н	н	н	н	н	
1-2-77	CI CO.	н	H	н	н	н	н	
1-2-78	ОМе	н	н	н	H .	н	н	
1-2-79	OEt	н	н	н	н	н	н	
1-2-80	CII.	н	н	н	н	н	н	

[0094]

【表21】

表1	-2	のつ	づき7

1-2-81	HO.	н	н	н	H	н	н	
1-2-82	CI CI	н	н	н	н	, Н	н	
1-2-83	MeO	н	н	н	н	н	н	
1-2-84	Br	н	н	Н	н	н	н	
1-2-85	MeQ	н	н	н	н	н	н	
1-2-86	Qa.	H	н	н	н	н	н	
1-2-87	O ₂ N HO	н	н	н	н	Ή	н	
1-2-88	HO O ₂ N	н	н	н	н	н	н	
1-2-89	O ₂ N	н	H	н	Н	Н	н	
					н	н	н	
1-2-91		н	н	н	, H	. Н	н	
1 -2-9 2		н	н	н	н	н	н	

[0095]

【表22】

表1-2のつづき8

	•							
1-2-93	MeO	н	н	H	н	н	н	
1-2-94	-N-C	Н	н	н.	н	н	н	
1-2-95	OMe	Н	н	н	н	н	н	
1-2-96	OEt.	Н	Н	.	H	н	н	
1-2-97	Eto	н	Н	н	н	н	н	
1-2-98	ОН	н	н	н	н	н	н	
1-2-99	Соон	н	н	н	н	н	н	
1-2-100	OMe OH	н	н	н	н	н	н	
1-2-101	MeO	н	н	н	н	н	н	
1-2-102	ОНОН	н	н	. н	н	н	Н	
1-2-103	MeO	Н	Н	н	н	н	н	

[0096]

【表23】

-	t	-	-	_	_*	-	_
- 76 -7	-	"		٠,	ر	=	м

[0097]

【表24】

						表1-2	2のつづき10
1-2-115		Н	н	Н	H	Н	н
1-2-116	TN .	н.	Н	н	н	Н	н
1-2-117	СІ	н	н	н	H	н	н .
1-2-118	Вг	н	н	н	н	H .	н
1-2-119	O ₂ N OH	н	н	н	н	H	н ,
1-2-120	O ₂ N F	н	н	Н	н	н	н
1-2-121	ОН	н	н	н	Н	н	н
1-2-122	ОН	н	н	н	н	н	н
1-2-123	MeO F	н	н	н	н	н	Н
1-2-124	Br OMe	н	Н	н	н	н	н
1-2-125	Br	н	. н	н	н	н	н

[0098]

【表25】

表1-2のつづき11

1-2-126 MeO OH	н	Н	н	н	н	Н	
1-2-127 Br OEt	н	н	·H	H	Н	н	
1-2-128 O ₂ N	н	H	н ·	H .	н	H	
1-2-129 MeO OEt	н	н	н	н	н	н	
1-2-130 F	н	н	н	н	н	н	
1-2-131 CI F	н	н	H	н	Н	н	•
1-2-132 OEt	н	н	н	н	н	н	
1-2-133 EtO	н	н	н	н	н	н	
1-2-134 F	н	н	н	н	н	н	
1-2-135 CI NO ₂	н	H	н	н	н	н	
1-2-136 MaQ	н	н	н	н	н	н	
1-2-137 F ₃ CO	н	н	н	Н	Н	н	

[0.099]

【表26】

表1-2のつづき12

[0100]

【表27】

		_	_	_	-*	-	_
表1	-	2	(J)	つ	つ	21	3

1-2-150	CIOH	н	н	н	н	н	н	
1-2-151	OH.	н	н	н	н	н	H	
1-2-152	ОН	н	н	н	н	н	н	
1-2-153	OAc	Н	н	н	н	н	н	•
1-2-154	CI NH ₂	н	н	н	н	н	н	
1-2-155	NO ₂	H	н	н	н	н	н	
1-2-156	O ₂ N C	н	н	н	н	н	н	
1-2-157	C.	н	н	н	н	, н	н	
1-2-158	CNH ₂	н	н	Н	н	н	H .	
1-2-159	F ₃ CS	н	н	н	н	н	н	
1-2-160	F ₃ CS OH	н	н	н	н	н	н	
1-2-161	ССООН	н	н	н	н	н	н	

[0101]

【表28】

表1-2のつづき14

1-2-162	CI OH	н	н	н	н	н	н
1-2-163	Q.	н	н	н	H	н	н
1-2-164	F ₂ HCO	н	н	н	н	н	н
1-2-165	CIOH	Н	н	н	н	н	н
· 1-2-166	ОН	н	н	н	Ĥ	Н	н
	F ₃ C OH	н	н	н	н	н	H .
1-2-1 <u>6</u> 8	GF3 OH	н	Н.	н	н	Н	н
1-2-169	СІОН	н	н	H	н	Н	н
1-2-170	0~~	н	н	н	н	н	н
1-2-171	. 0	н	н	Н	н	H	н
1-2-172	MeO	н	н	н	н	н	н
1-2-173	MeN.	н	н	н	н	н	н

[0102]

【表29】

【表30】

《表1-3》 X =単結合, q = 0, r = 0, Y = -(R4)C=C(R5)-										
cmpnd NO.	Rt	R2	R3	R4	R5	R6	R7			
1-3-1	Q.	н	H	н	н	н	$\begin{array}{c} H \\ N \\$			
1-3-2	CI CI	н	н	н	н	н	, N O			
1-3-3	Q	н	н	н	н	H .	H N O			
1-3-4	Q	н	н	н	н	н	H N N N N N N N N N N N N N N N N N N N			
1-3-5	Q.	н	н	н	н	н	H N N N N N N N N N N N N N N N N N N N			
1-3- 8	а СС	н	н	н	н .	н	H N N N N N N N N N N N N N N N N N N N			
1-3-7	CI	н	н	н	н	H O	н			
. 1-3-8	a C	Н	н	н	н	H N→NH2	н			
1-3-9	a D.	н	н	н	н	н	N			
1-3-10	ci Ci.	н	н	н	н	. н	, N O			
1-3-11	ci Ci	н	н	н	н	н	, h			
ľ	0104]									

【表31】

	•						表1-3のつづき1
1-3-12	a LL.	н	н	н	н	н	. H. C. P.
1-3-13	CI .	н	н	н	н	н	. N 0 0 0
1-9-14	CI CI	н	н	н	н	н	. N N N
1-3-15	CI CI	н	н	н	Н	, н	-N O
1-3-16	ci Ci	н	н	н	н	н	H
1-3-17	ci Ci	н	н	н	н	н .	H N
1-3-18	c C	н	н	н	н	Н	, H s
1-3-19	CI.	н	н	н	н	н	H N
1-3-20	CI.	н	н	н	н	н	H COOMe
1-9-21	CI .	н	H	н	н	н	, h N
1-3-22	CI	н	н	, н	н	н	H N N
1-3-23	CI CI	н	н	н	н	н	·
	[0105]						

【表32】

							表1-3のつづき2
1-3-24	CI	н	н	н	н	H	H NO2
1-3-25	CI.	н	н	н	н	н	, N S
1-3-26	CI CI	Ĥ	н	н	н	н	H
1-3-27	CI CI	н	н	н	н	н	H
1-3-28	CI CI	н	н	н	н	н	, H
	C. C.	н	н	н	н	н	, H
1-3-30	CI	н	н	Н	н	н	H
. 1-3-31	CI CI	н	н	н	н	. н	H N
1-3-32	CI	н	н	н	н	н	, N A
1-3-33	ci ()	н	н	н	н	н	, N
1-3-34	CI CI	н	ı н	ı H	, н	н	H
1-3-35	CI C	ŀ	i 1	1 1	4 H	н	H H H
	[0106]						

表1ー3のつづき3

【表33】

							致1-307ラブと0
1-3-36	a C	H	н	Ĥ	н	н	H O O
1-3-37	CI	H	н	н	н	н .	, N H
1-3-38	CI.	н	Н	н	н	н	, H
1-3-39	d a	Н	н	н	н	н	H
1-3-40	a C	н	н	н	н	н	H
1-3-41	Cl	н	н	н	н	н	. N CI
1-3-42	G C	Н	. н	н	н	н	. H
1-3-43	CI	н	н	н	н	н	-N + 0
1-3-44	CI	н	н	. н	н	н	H N COOMe
1-3-45	a CL	н	н	н	H	н	N
1-3-46	CI CI	н	н	Н	н	н	H, A
1-3-47	CI CI	Н	н	н	н	н	, N C
	[0107]						

【表34】

•							表1-3のつづき4
1-3-48	a C	н	н	н	н	н	H H
1-3-49	ci Ci	н	н	н	н	н .	H OH
1-3-50	a Co	н	н	н	н		H NH ₂
1-3-51	ci Ci	н	н	н	. H	н	, N H H
1-3-52	CI CI	н	н	н	н	, N 0	н
1-3-53	CI	Н	н	н	н	H	н
1-3-54	a Co	н	н	н	н	.N	н
1-3-55	CI CI	н	н	н	н	, N	н
1-3-56	a C	н	н	н	н	, N TO	н
1-3-57	CI CI	н	н	н	н	н	N.s
1-3-58	Cl Cl	н	н	н	н	H	, н
1-3-59	G C	н	н	н	н	н	, N H H
	[0108]						

表1-3のつづき5

【表35】

							20000000
1-3-60	CI CI	н	н	н	н	, N N N	н
1-3-61	CI CI	н	н	н	н	н	NH2
1-3-62	CI	н	н , ,	н	н	NH2	.Н
1-3-63	CI	, H	н	н	н	н	-N COOMe
1-3-64	ci Ci	н`	H .	н	н	н .	. N
1-3-65	CI	н	н	н	н -	н	, N N N
1-3-68		н	н	Н	н.	н	, N 0
1- 3-6 7	Q.	H	н	н	н	н	N
1-3-68	Q.	н	н	н	н	Н	HNOO
1-3-69	Q.	н	н	Н	н	н	, NH ₂
1-3-70		н	Н	н	н	н	H OH
1-3-71	Q.	н	н	н	н	н	, h

[0109]

【表36】

	~ ~						
1-3-72	Q.	н	н	н	н	н	, N COOMe
1-3-73	C.	н	н	. н	н	н	· N O
1-3-74	Q.	, н	н	н	н	н	N
1-3-75	Q.	. н	н	н	н	н	NСООМ»
1-3-76	Q	н	н	н .	н	H	N N N
1-3-77		н	н	н	н	н	N N
1-3-78	Q.	н	н	н	н	, H	, N N N
1-3-79	Q.	н	н	н	н	н	H N. _S ~~ O ₂
1-3-80	Q	н	н	н	н	н	H N O
1-3-81	Q	H	н	н	н	н	N
1-3-82	Q	н	н	н	.н	н	H
	Q	Н	н	н	Н.	н	, N NH2
	[0110]						

【表37】

	•						表1-3のつづき7
1-3-84	Q	н	Н	н	н	н	H OOH
1-3-85	Q	H	н	н	н	н	, N O
1-3-86	Q	н	Н	н	н	Н	N COOMe
1-3-87	Q	н	н	н	н	H	, N
1-3-88	Q	н	H	н	н	н	, N
1-3-89	Q	н	н	н	н	н	N COOMe
1-3-90	Q	н	н	н	н	н	"HTN
1-3-91	Q	• "	н	н	н	. н	. N N
1-3-92	Q	Н	н	н	н	н .	H H N N
1-3-93	Q	н	н	н	н	н	N-SO2
1-3-94	ОН	н	н	. н	н	н .	H
1-3-95	CI OH	н	н	н	н	н	-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N
	[0111]						

【表38】

							. 表1~3のつづき8
1-3-96	а СТОН	н	н	н	н	н	, N
1-3-97	а ССОН	н	н	н	н	H	.N. O.
1-3-98	CI OH	н	н	н	н	н	, N NH₂
1-3-99	а ОН	H	н	н	н	н	H OH
1-3-100	a COH	н	. н	н	н	H	N
1-3-101	a COH	н	н	н	н	н	N COOMe
1-3-102	CI OH	н	Н	н	Н	н	, N C
1-3-103	a COH	н	н	н	н	н	. H
1-3-104	CI COH	н	н	Н	н	н	-N COOM®
1-3-105	а	н	н	н	н	н	" H P
1-3-106	CH OH	н	н				- N - N - N - N - N - N - N - N - N - N
1-3-107	CH COH	н	н	н	н	н	, N H H
	[0112]						

【表39】

							表1ー3のつづき9
1-3-108	OH OH	н	н	н	н	н	H - ハッションショッ O ₂
1-3-109	С	Н	н	н	н	н	H N N N
1-3-110	CIOH	н	н	н	н	н	N N N N
1-3-111	СПОН	н	н	н	н	Н	, N
1-3-112	а	н	н	н	н	н	,.N
1-3-113	CI OH	н	н -	н	н	н	, N C
1-3-114	CI OH	н	. н	н	н	H	H N NH₂
1-3-115	CIOH	н	н	н	н	н	, N OH
1-3-116	а	н	н	н	н	н н	, N O
1-3-117	CI OH	н.	н	н	н	н	, N COOMe
1-3-118	СІОН	н	н	. н	н	Н	, N 0
1-3-119	CI OH	н	н	Н	н	н	TE CO
	[0113]						

【表40】

	ч						表1-3のつづき10
1-3-120	_	н	н	н	н .	н	N COOMe
1-9-121	CI OH	н	н	н	н	н	H N
1-3-122	CIOH	н	н	н	н	Н	, N N N
1-3-123	CI OH	н	н	н	H		-N H H
1-3-124	CIOH	Н	н	н	н	н	H N. _S O ₂
1-3-125	В	н	н	н	н	н	H N N
1-3-126	Вг	н	H	н	н	н	H H
1-3-127	Вг	н	н	н	н	н	N N
1-3-128	Вг	,	н	. н	н	н	, N
1-3-129	ВГ	н	н	Н	н	н	, N a
1-3-130	ВГОН	н	н	н	Н	н	, NH2
1-3-131 ·	Br	. н	н	н	н	н	, N OH
	[0114]						

【表41】

							表1ー3のつづき11
1-3-132	Br OH	н .	н	н	н	н	, N CO
1-3-133	Вг	н	н	н	н	н	, N COOMe
1-3-134	В	н	н	н	H _.	H	, N
1-3-135	Вг	Н	н	Н	н	н	Ä.
1-3-136	Br	H	н	н	н	н	. Н сооме
1-3-137	В	н	н	н	н	н	, N N
1-3-138	Вг	н	Н	н	н	н	H N N
1-3-139	ВГОН	н	н	н	н	н	, N N N
1-3-140	Br	' Н	н	н	н	н	H N.S O ₂
1-3-141	MeN	н	н	н	Н	н	N H O
1-3-142	MeN					н	, N H H
	MeN	н	н	н	н	н.	, H
	[0115]						

【表42】

							表1-3のつづき12
1-3-144	MeN	Н	н	н	н	н	, P
1-3-145	MeN	н	н	н	н	н	H O
. 1-3-146	MeN	н	н	н	н	н .	H N NH2
1-3-147	MeN	, н	н	н	н	н	, N OH
1-3-148	MeN	н	н	н	н	н	, N
1-3-149	MeN	н	н	н	н	н	N COOMe
1-3-150	Men	н	. н	н	Н	н	· N C
	MeN	н	н	н	н	н	, H
1-3-152	MeN	н	Н	н	н	, н	. N COOMs
	MeN.	н	н	н	н	н	A A H
1-3-154	MeN	н	, н	н	н	н	N N N N
1-3-155		н	н	н	н	н	H H NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN
	[0116]						

【表43】

	-						表1ー3のつづき13
1-3-156	MeN	н	н	н	н	н	H N. _S ~~ O ₂
1-3-157	S .	н	н	н	н	н	N N N N
1-3-158		н	н	н	н	н	, N H H
1-3-159	5	н	н	н	Н	н	, N
1-3-160		H	н	н	н	н	N = 0
1-3-161	8.	н	н	н	н	н	H
1-3-162	8.	н	н	н	н	н	, -N NH₂ Ö
1-3-163		н	н	н	н	н .	, N OH
1-9-164	\$.	н	н	н	н	н .	H TO
1-3-165	\$2	H	н	н	н	н	H COOMe
1-3-166		н	н	. н	н	. Н	, N O
1-3-167		н	н	н	н	н	, i , i
	[0117]						

【表44】

		•				表	1-3のつづき14
1-3-16B	8	H .	н	н	н	н	Н
1-3-169		н	н	н	н	H	, N N
1-3-170	8.	н	н	н	н	. н	, N N
1-3-171	9	н	н			H .	`N N N
1-3-172	8.	.	н	н	н	н	H .N.s O ₂
1-3-173	a II.	н .	н	н	н	H O H	н
1-3-174	CI CI	н	н	н	н	N N N N	н
1-3-175	CI	н	н	н	н.	-N OH	н
1-3-176	c C	н	н	Ή	н	N COOMe	н
1-3-177	CI CI	н	н	н	, H	H COOME	н
1-3-178	a Co	н	н	. н	н	, a d d d d d d d d d d d d d d d d d d	н
1-3-179	CI CI	н	н	н	Н	, N N	н
ľ	0118]						

出証特2003-3039528

【表45】

							表1~3のつづき15
1-3-180	CI.	н	н	н	н .	, N	н
1-3-181	CI	н	н	н	Н	, H	
1-3-182	CI CI	н				H H	н
1-3-183	a D	н	н	н	н	H N.S O ₂	н
1-3-184	Q.	н	н	н	н	H N N N	H .
1-3-185	Q.	н	н			H H O O	н
1-3-186	Q.	н .	н			, N 0	н
1-3-187	Ç.	. н	н			N	н
1-3-188	Q.	н	н	н		H O	н
1-3-189	Q.	н	н	н		H NH2	н
1-3-190	Q.	н	Н.	н	н	, N OH	н
1-3-191	Q.	н	н	н	н	H OH	н

[01.19]

【表46】

							表1-3のつづき16
1-3-192		н	н	н		, N COOMe	н
1-3-193	Q.	н	н	н		···	н
1-3-194		н	н	н	н	, N	н *
1-3-195	Q.	н	H	н	н	0	н
1-3-198	Q.	н	н	H		, N N	н
1-3-197	Q.,	н	н	н	н	, N N	H
1-3-198	Q.	· н	н	н		H H N N N N N N N N N N N N N N N N N N	H
· 1-3-199	Q.	H	н	н		N.S O ₂	н
1-3-200	Q	н	H	н	н	H Z H	н
1-3-201	Q	н	, н	н	н	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	н
1-3-202		н	н	н	н	. N	н
1-3-203	Q	H .	н	н	н	, N H	н
						•	

[0120]

【表47】

							表1-3のつづき17
1-3-204	Q	н	н	н	Н	, h	. Н
1-3-205	Q	н	н	н	н	H NH2 NH2	н
1-3-206	Q	н	н	н	н	, N OH	н
1-3-207	Q	н	н	н	Н	, N O	н
1-3-208	Q	н	н	H	н	, N COOMe	н
1-3-209	Q	н	н	н	н	, N	н
1-3-210		н .	Н	н	н	, N	H .
1-3-211	Q	н	Н	н	н	N COOMe	н
1-3-212	Q	н	н	н	н	, N O	н
	Q					-N-N-N-	н
1-3-214	Q	н	н	н	н	, N N N	н
1-3-215	Q	н	н	н	н	.N.s	н

[0121]

【表48】

						•	表1-3のつづき18
1-3-216	ОН	н	н	н	н	H ON H	н
1-3-217	CI OH	н	н	н	н	$\begin{array}{c} H \\ \downarrow \\ 0 \\ 0$. н
1-3-218	CI COH	Н	н	H	н	, N	H
1-3-219	CI OH	н	н	н	Ĥ	HN O	, н
1-3-220	CI COH	н	Н	н	н	, N Q Q	н
1-3-221	ст ОН	н .	H	н	н	H ∴N NH2	н
1-3-222	CICH	Н	н	Н	н	H OH	н
1-3-223	ОН	н	н	н	н	N TO	н
1-3-224	CI COH	н	н	н	н	H COOME	н
1-3-225	CI OH	н	н	н	н	. H	, н
1-3-226	CIOH	Н	н	н	н	, N	H
1-3-227	CI COH	н	н	н	н	H COOMe	н

[0122]

【表49】

							表1-3のつづき19
1-3-228	CI COH	н	н	H	н	, N N	н
1-3-229	CI OH	н	н	н	н	H N	н
1-3-230	CI OH	. н	н	н	н	H H	н
1-3-231	CI COH	н	н	н	H	H N.S O ₂	н
1-3-232	CIOH	н	н	н	н	H O H	. н
1-3-233	CI OH	н	Н	н	н	H H	, н
. 1-3-294	а С	н	н	н	н	, N O	H .
1-3-235	СПОН	Н	н.	н	н	-N	н
1-3-236	CI OH	н	н	н	н	, N 0	н
1-9-237	CIOH					H N N NH₂	
1-3-238	CI OH	н	н	н	н	, N OH	н
1-3-239	CI OH	н	н	н	н	, N O	· н

[0123]

【表50】

	U i						表1-3のつづき20
1-3-240	CI	н	н	н	н	Н сооме	. н
1-3-241	CIOH	н	н .	н	н	, N	н
1-3-242	CI CI OH	H				, H	н
1-3-243	CI OH	H	Н	н	н	, N COOMe	н
1-3-244	CI OH	Н	н	н	н	N N N	н
1-3-245	GI OH	·				, N N	н
. 1-3-246	CIOH	н				H H , N , O	н
1-3-247	CIOH	н	н	н	н	N. _S ~~	н .
1-3-248	Вг	н	н	H	н	H N N	н
	Вг	H				. N N N	н
1-3-250	Br OH	н	н	Н	н	H N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Н
1-3-251	вг	н	н	н	H	, N O	н
•	_					•	

[0124]

【表51】

•					表1-3のつづき2	21
1-3-252	Вг ОН	н	н	н	H H	
1-3-253	Вг	Н	н	н	H N NH₂ H	
1-3-254	Вг	н	н	н	H NOOH H	
1-3-255	вг ОН	н	н	н	H N H	
1-3-256	Вг	н	Н	н	H , COOMe H	
1-3-257	Вг ОН	н	н	н	H H	
1-3-258	ВГОН	Н	н	н	H H	
1-3-259	Вг	н	н	н	H N COOMB H	I
1-3-260	Br	н	н	н	H N N H	I
1-3-261	вг ОН				H . N . N . H	1
1-3-262	Br OH	н	н	н	H H H	4
1-3-263	Вг	н	н	н	HN.S	4

[0125]

【表52】

							表1-3のつづき22
1-3-264	MeN	н.	н	н	н -	H N N	н
1-3-266	MeN		н	н	н -	H H O	н
1-3-267	MeN	н	н	Н	н	, N O	н
1-3-268	MeN	Н	н	н	н	H N	√ H
1-3-269	MeN	H .	н	н	н	H	. н
1-3-270	MeN	н	н	н	н	H N NH ₂	н .
. 1-3-271	MeN	н	н	н	н	,_N OH	н
1-3-272	MeN	н	н	н	н	, N C	н
1-3-273	MeN.	н	н	H	н	H COOMe .	н
1-3-274	MeN	н.	н			, N	н
1:3-275	MeN	н	н	H	н	H, O	н
1-3-276	MeN.	н	н	н	н	H N O COOM	е Н
[(0126]				•		

【表53】

							表1-3のつづき23
1-3-277	MeN	Н	н .	H	н	, N N	н
1-3-278	MeN	. н	н	н	н	, N N	, н
1-3-279	MeN.		•				н
1-3-280	MeN.	н	н	н	Н	H N O ₂	
1-3-281	\$	Н	н	н	н	N N N	н
1-3-282	8	н	н	н	H	$N \longrightarrow N \longrightarrow$	н
. 1-3-283	8.	н	н	н	н	H O	н
1-3-284		н	н	н	н	· N V	н
1-3-285		Н	н	Н	н	, N O	н
1-3-286	8.	н	н.	н	н	H N N NH ₂	н
1-3-287	Q	н	Н	н	н	H N OH	Н
1-3-288		н	н	н	н	, N O	н
[(127]					•	

【表54】

						表1-3のつづき24
1-3-289	<u>Q</u> .	н	н	н	H N GOOM	e H
1-3-290		н	Н	н	H .N	н
1-3-291	8	н	н	н	H .H	н
1-3-292	Q	н	Н	н	H N CC	DOMe H
1-3-293		н	н	. н	H .N N	н
1-3-294	9	н	н	н	H N N	н
1-3-295	\bigcirc	н			H H H	н
1-3-296		, H	н	H	H NSO	н

[0128]

《表1-4》

【表55】

•		X =単結合, o			R4)C=C(I	R5)- R6	R7
cmpnd NO.	R1	R2	R3	R4	R5	NU .	
1-4-1	CIOH	н	н	н	н	н	OMe
1-4-2	СІ	Ĥ	н	н	н	н	OMe
1-4-3	Br OH	н	. н	н	н	н	OMe
1-4-4	O ₂ N OH	н	н	н	н	н	OMe
1-4-5	Q.	н	н	н	н	н	OMe
1-4-6	MeN	н.	н	н	н	н	OMe
1-4-7	Q .	Н	Н	н	н	н	ОМе
1-4-8	Q	н	н	н	н	н	OMe
1-4-9	CI CI	н	н	н	н	н	OMe
1-4-10	CICOH	н	н	Н	Н	н	H N
1-4-11	в ОН	н	н	н	н	н	N N
1-4-12	Br OH	н	н	н	н	н	H N H
[0	129]						

表1-4のつづき1

【表56】

							•
1-4-13	CI OH						H O
	Q	н	н	н	н	н	H .
1-4-15	MeN	н	н .	Н	H	н	H N O
•							N H
1-4-17	Q	, н	н.	н	н	н.	N H
1-4-18	CI OH	н	н	н	н	н	P _N
1-4-19	CIOH	н	H.	. н	н	н	N
	а ОН	. н	н	н	н	н	l _y ~o
1-4-21	CI OH						
1-4-22	ci Ci						N H O
1-4-23	CI CI	н	н	н	н	н	N N
1-4-24	GI .	н	н	н	н	н	N N N O
	[0130]						

【表57】

							表1ー4のつづき2
1-4-25	CI	н	н	н	н	н	N COOEt
1-4-26	ci Ci.	н	н	н	٠н	н	O H COOMe
1-4-27	CI.	H					N H
1-4-28	CI	н	н	н	н	H	AN C
1-4-29	CI CI	н					N N
1-4-30	CI CI	H	н	н	н	н	NH ₂
1-4-31	Q.	н	н	н	н	н ·	OEt
1-4-32	Q.,	н	н				H N
1-4-33	Q.	н					N H O
1-4-34	Q.	Н	. н	н	н	н	N COOEt
1-4-35	Q.	н	і н	н	н	н	N COOMe
		•		u	ш	н	, L _N

[0131]

表1-4のつづき3

【表58】

							A 40000C
1-4-37	Q.	н	н	н	н	н	H
1-4-38	Q.,;	H	н	н	н	н .	OEt
1-4-39	Q	н	н	н	н	н	, H
1-4-40	Q	н	H	н			N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
1-4-41	Q.	, н	н	н			N COOE
. 1-4-42	Q.	н	н	н	н	н	H COOMe
1-4-43	Q	н	н	н	H		, H
1-4-44	Q.	н.	н	н	н	н	N C
1-4-45	CICOH	н	н	н	н	н	OEt
1-4-46	ст Сон						H. N.
1-4-47	CI COH	н	н	н	н	Н	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
1-4-48	CH COH	н	н	Н	H,	н	N COOE

[0132]

表1-4のつづき4

【表59】

1-4-49	СІ	н	н	н	н	н	ON COOMe
1-4-50	CIOH	н	н	н	н	н	O H
1-4-51	CI OH	н	н	н	н	н	N H
1-4-52	CIOH	н					OEt
1-4-53	CIOH	н	н	н			N N
1-4-54	CI OH	н	н	н	н	н	O H N O
1-4-55	СІОН	н	н	н	Н	н	N COOE
1-4-56	CI OH	н	н	н	н		H COOMe
	CI OH	н	н	н	н		N H
1-4-58	СПОН						N H
1-4-59	CI OH OH BI OH	н	н	н	н	н	OEt
1-4-60	Вг	н	н	н	н	н	OEt N

[0133]

【表60】

表1-4のつづき5

[0134]

【表61】

表1-4のつづき6

《表1-5》

[0.135]

【表62】

	《表1-5》	(=単結合, c	= 0. r=	0, Y = -(R4)C=C(R5	i)- R6	R7
empnd NO.	R1	R2	R3	R4	R5	O	
1-5-1	CI OH	н	н	н	н	COOEt	н
1-5-2	CI CH	н	н	н	н	COOEt	н
1-5-3	Q.	н	н	,н	н	COOEt	н
1-5-4	Q	н	н	н	н	COOEt	н
1-5-5	CI OH	н	н	н	н	COOÇH(Me)2	н
1-5-6	CI	н	н	н	н	COOCH(Me)2	н .
1-5-7	Q.	н	н	н	н	COOCH(Me)2	н
1-5-8	Q	н .	. н	н	н	COOCH(Me)2	н
1-5-9	Q.	н	н	н	н	COOMe	н
1-5-10	Q	н	н	н	н	СООМе	н
1-5-11	СІОН	Н	н	н	н	СООМе	н
1-5-12	CI OH OH O2N 1 3 6]	н	н	н	н	COOMe	н
[0	136]						

【表63】

						表1-5のつづき	÷1
1-5-13	8	н	н	н	н	COOMe	н
1-5-14	CIOH	н	Ме	н	н	COOMe	н
1-5-15	Q.	н	Me	H	Н	СООМе	н
1-5-16·	Q.	н	Me	Н	н	COOMe	н
1- 5 -17	CIOH	Н	Me	н	COOMe	н	н
1-5-18	Q.	H .	Me	н	COOMe	н	н
1-5-19	Q	н.	Me	н	COOMe	н	н
1-5-20	Q	н	н	Н	н	COOH	н
1-5-21	MeN	н	н	н	н	соон .	н
1-5-22	в	н	н	н	н	соон	н
1-5-23	Q.					H N N	
1-5-24	Q.	н	н	н	н	H N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	н
1-5-25		н	н	н	н	H H H	н

[0137]

【表64】

					-	表1 5のつつ	5き2
1-5-26	Q.	н	н	Н	н	, COOMe	н
1-5-27	Q.	н	н	н	н	H O	н
1-5-28	Q.	H	н	н	н	H	н
1-5-29	Q.	н	н	н	н	N N	н
1-5-30	Q.	, н	н _.	н	н	- H	н
1-5-31	Q.	H .	н	н	н	N N	н
1-5-32	Q.	н	н	н	Н	. N H	н
1-5-33	Q.	н	н	Н	н	NH H	н
1-5-94	Q.	. н	н	н	н	N COOEt	н
1-5-35	Q.	н	н	н	н	H OH	н
1-5-36	Q.	н	н	н	' н	N COOH	н
1-5-37	Q. Q.	н	н	.	н	NNH ₂	н
1-5-38	Q	н	н	н	н	Q.	н

[0138]

【表65】

						表1-5のつつ	うき3
1-5-39	Q	Н	н	Н	н	N N .	н
1-5-40	Q	н	н	н	н	O THE O	H
1-5- 41	Q	н				N H O	Н
1-5-42	Q	· н	н	H	н	N COOE	н
1-5-43	Q	н	н	н	н	N OH	н .
1-5-44	Q	н				COOMe	н
1-5-45	Q	н	н	н	н	NA.	н
1-5-46		н	н	н	н	H N	Н
1-5-47	Q	н	н	н	н	N N	н
1-5-48	MeN.	н	н	н	н	O H	н
1-5-49	MeN .	н	н	н	н	H N N	н
1- 5 -50	MeN .					COOMe	
1-5-51	MeN	н	н	н	н	N O	н

[0139]

【表66】

						表1-5のつづ	き4
1-5-52	M eN	н	н	н	н	AN O	Н
1-5-53	MeN	н	н	н	н	N N	Н
1-5-54	CI COH	н	н	н	н	A _N ~~	н
1-5-55	CI COH	н	н	н	н	N N N	н
1-5-58	CI COH	н	н	н	н	NH N	н
1-5-57	CI COH	н	н	н	н	N N N O	н
1-5-58	CI OH	н	н	н	н	N COOEt	н
1-5-59	CT OH	н	, н			O H COOMe	н
1-5-60	CICOH	н	Н	н	н	H N N	н
1-5-61	CI COH	н	н	н	н	AN CO	н
1-5-62	а СОН	н	н	н	н	, N _M	н
1-5- 6 3		н	н	н	н	. N	н
1-5-64		н	Н	н	н	N N N	н

[0140]

【表67】

						表1-5のつづ	き5
1-5-65	cıQ.	н	н	H .	н	N H N N N N N N N N N N N N N N N N N N	н
1-5-66	cı C.	н	н	н	н	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	н
1-5-67	a	H	н	н	H	N COOEt	Ή
1-5-68	a C	H	н	н	,н	O H O O H	н
1-5-69		н	н	H	. н	COOMe H	Н
1-5-70	q.C.	н	н	н	н	PHO	н
1-5-71	a C	н	н	н	н	NH H	н
1-5-72	a C	н	н	н	н	NA A	н
1-5-73	Q.	H	н	н		O N_OMe Me	н
1-5-74	Q	Н.	н	H	H	N-OMe Me	н
1-5-75	MeN					. Me	н
1-5-76	MeN CI CI CI	н	н	н	н	Me	н
1-5-77	CI C			н		NOMe Me	н

[0141]

【表68】

						表1-5のつづ	き6
1-5-78	Q.	н	н	н	н	N	н
1-5-79	Q	н	н	н	н	, N	н
1-5-80	MeN.	Н	н	H	н	N	н
1-5-81	CI COH	н	н	н	Н	N	н
1-5-82	a.C.	н	н	н	н	-L _N	н
1-5-83	Q.	н	н	H	н	NH	н
1-5-84	Q	н	н	н	Ή	NH	н
1-5-85	MeN	н .	н	н	н	NH	н
1-5-86	CICHOH	н	Н	н	- Н	NH	н
1-5-87	CI CO.	н	н	н	н	NH	н
1-5-88	a C.					H	н
1-5-89						Н	н
1- 5 -90	CI	н	н	н	н	, H N	н

[0142]

【表69】

						表1-5のつづ	き7
1-5-91	CI	н	н	н	н	, N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	н
1-5-92	ci Ci	н				H N N	н
1-5-93	CI CI	н				COOMe H	н
1-5-94	CI	H .	н	Н	н	N C	н
1-5-95	CI CI		Ĥ	н	н	N N N O	н
1-5-96	CI CI	н				. I _N	н
1-5-97	CI	H.	н	н	н	N N H	н
1-5- 9 8	CI CI.	н	н	н	н	N COOH	H
1-5-99	CI CI	н	н	н	н	, N OH	н
1-5-100	CI CI	н	н	н	. н	H ON	н
1-5-101	ci Ci.	н	H	н	н	N N N	н
1-5-102		н .	н	н	н	- PN	н
1-5-103	CI CI	н	. н	Н	н	ON H	н

[0143]

【表70】

						表1-5のつづき	<u>¥</u> 8
1-5-104	CI CI	н				. P _N	Н
1-5-105	CI.	н	н	н	н	NH H	н
1-5-106	CI.	. Н	н	Н	н	N CF3	н
1-5-107	a C.	н	н	н	н	O H	н
1-5-108 ·	CI	н	H	н	н	O N H	н
1-5-109	CI.	H	н	н	н	N O	н
1-5-110	CI	н	н	н	н	COOE	Н
1-5-111	CI	н	н	н	н	H	. н
1-5-112	C!	н	н	н	н	N N N	н
1-5-113	ci Ci	н	Н	н	.	NH H	н
1-5-114	G.	н	н	н	Н	H CN	н
1-5-115		н	н	н	н	H O	н
1-5-116	CI	н	н	H	н	, N N	н

[0144]

【表71】

						表1-5のつづ	き9
1-5-117	CI CI	н				N H	н
1-5-118	CI CI	н	н	н	н	NH	н
1-5-119	CI	Н	н	н	н,	N H	н
1-5-120	CI	н	н	н	н	NH H	н
1-5-121	CI CI	н	н .	н	н	. NH.	н
1-5-122	CI .	н	н			N N	н
1-5-123	CI CI	н	н	н	н	P _N	н
1-5-124	a C	н	н	н	н	NH .	н
1-5-125	a D.	н	н	н	н	AN CHARLES	н
1-5-126	CI CI	н	н	н	н	, N	н
1- 5 -127	CI CI	н	Н	н	н	H H	н
1-5-128 :		н	н	н	н	H N N	н
1-5-129	CI CI	н	н	н	н	L L L	н

[0145]

【表72】

						表1-5のつづき	10
1-5-130	CI CI	н	н			N N	н
1-5-131	CI CI	н	н	н	н	NH H	н
1-5-132	G C	н	н	н	н	N.	н
1-5-133	a C	н	н	н	н	, H ~ 0 ~	H
1-5-134	CI CI	н	н	н	Ĥ	NH C	н
1-5-135	CI	н .	н	н	н	Ph-	Н
1-5-136	CI CI	н	н	н	н.	N H	н
1-5-137	ci Ci	н	н	н	н	N S	н
1-5-138	CI CI	н	н	н	н	P _N ←	н
1-5-139	CI CI	н	н	н	н	N N	н
1-5-140	d	н	Н	н	Н	N H	Н
1-5-141	CI C	н	н	н	н	O H	н
1-5-142	CI CI	н	н	н	Н		н

[0146]

【表73】

							表1-5のつづき	11
1-5-143	CI		н	н	н	н	NH.	н
1-5-144	CI		н	н	н	н	- NH	H
1-5-145	CI CI		Н	Н	. н	н	N H	н`
1-5-146	CI	.:	н	H	н.	н	N C	н
1-5-147	a Co		н	н	н	н	N N N	н
1-5-148	a Co		н	н	н	н	H NO	H
1-5-149	CI CI		н	н	н	н	N H	н
1-5-150	CI CI		н	н	н	н	NH C	Н
1-5-151	CI CI		н	н	н	н	, L N	н
1-5-152	Cl.		н	н	н	н	H N 0	н
1-5-153	CI CI		н	н	н	н	- PN	Н
1-5-154							NH NH NH	
1-5-155	CI		н	н	н	н	N N N	н

[0147]

【表74】

						表1-5のつづき	12
1-5-156	CI CI	н	н	н	н	N N	н
1-5-157	CI CI	Н	н	н	н	A _N	н
1-5-158	CI CI	Н	н	н	н	NH O	н
1-5-159	CI CI	Н	Н	н	н		H
1-5-160	CI CI	H	н	н	н		н
1-5-161	a C	н	н	Н	н	N Me	н
1-5-162	CI CI	. н	н	н	н		н
1-5-163	a Co	н	н	Н.	н	Ne O	н
1-5-164	CI CI	н	н	н	н	, N N	н
1-5-165	CL	н	н	н	н	O N CONHMe H	н
1-5-166	CI CI	н	Н	н	H	O N CONH₂ H	н
1-5-167		н	н	н	н	пО	н
1-5-168	G C	н	н	н	Н	CONH ₂	н

[0148]

【表75】

						表1ー5のつづき	13
1-5-169	a II	н	. н	н	н	H CN	н
1-5-170	CI CI	. Н	н	н	н	N H	н
1-5-171	CI CI	H	н	н	н .	H CI	H
1-5-172	G.C.	н	н	н		N N N	н
1-5-173	CI	н	н	н	Ĥ	N H	н
1-5-174	a CL	н	н	н	н	N N N O K	н
1-5-175 \	CI CI	н -	н	н		N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	н
1-5-176	CI.	н	н	н		N N	н
1-5-177	a C	H .	Н -	Н	н	H	н
1-5-178	a	н	н	н	н	N CN	н
1-5-179	CI.					- Py-o-	
1 -5- 180						2 _N	н
1-5-181	CI CI	н	н	н	н	N CI	н

[0149]

【表76】

						表1-5のつづ	き14
1-5-182	CI	н	н	н	н	-P _N ~	н
1-5-183	CI CI	Н	н	Н	н	H O	н
1-5-184	Q.	н	н	Н	Н	^ОН	H
1-5-185	Q.	. н	н	н	н	Н	н
1-5-186 _.	Q.	н	н	н	н	CN	н
1-5-187	Q.	н	н	н	н	OH	н
1-5-188	R	н	н	Н	н	.2	н
1-5-189	Q.	н	н	н	н	,1	H
1-5-190	Q.	н	н	н	н	<u>.</u>	н
1-5-191	a C	н	н	н	н	N _N ~s	H
	g C	н					н
1-5-193	a C	н	н	н	н	T	н
1-5-194	CI CI	н	н	н	н	, L _N	. н

[0150]

【表77】

						・ 表1ー5のつづき	÷15
1-5-195	CI .	н	н	н	н	N-OWe We	н
1-5-196	Q.	н	н	н	н	N COOEt	н
1-5-197	CH. CH.	н				OMe	н
1-5-198	ОН	Н	н	н	н	H N	н
1-5-199	CI CI OH	Н	н	н	'н	N N N	н
1-5-200	СПОН	н	н	н	H	P _N ~N	н
1-5-201	CH OH	н	н	н		N GOOE	н
1-5-202	СІОН	н	н	н		COOMe	н
1-5-203	а	н	н	н	н	, H	Н
1-5-204	СІОН	Н	Н	н	н	H	н
1-5-205	В					- OMe	н
1-5-206	Br COH	н	н	н	н	OEt N	н
1-5-207	Br	н	н	н	н	. H	н

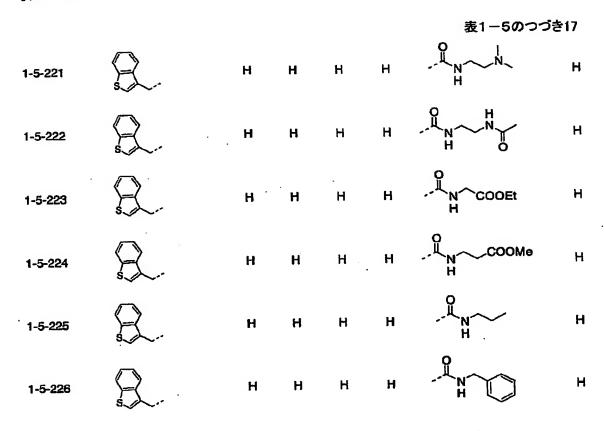
[0151]

【表78】

						表1-5のつづき	돌16
1-5-208	вг СОН	н	Н	н	н	H N N	н
1-5-209	Вг	н	н	н	н	N H O	H`
1-5-210	Вг	н	· H	н	н	O N COOEt H	н
1-5-211	Вг	н	н	н	н	O COOMe	H
1-5-212	Вг	н	н	н	н	H	н
1-5-213	В	н	н	. н	н	N D	н
1-5-214	MeN	н	н	н	. H	OMe	Н
1-5-215	Man J	н	н	н	Н	OEt	Н
1-5-216	MeN	н	н	н	н	H O	н
1-5-217	MeN	н	н	н	Н	N N N	н
1-5-218	M eN	· н	н	н	н	N COOEt	Н
1-5-219		н	H	н	н	OEt	н
1-5-220	8	н	н	н	н	- LNO	н

[0152]

【表79】



[0153]

《表1-6》

[表80]

	〈表1−6》 X =単	结合, q=0, r=0, Y=	-(R4)C=C(R5)- R3	R4	R5_	R6	R7
cmpnd NO.	RI	R2	K3		100	,,,,	
1- 6- 1	CI	н	Et	н	н	н	н
1-6-2	CI.	Et	Et	н	н	н	н
1-6-3	CI	CH2C6H5	CH2C6H5	н	H	H	н
1- 6-4	CI.	н	ÇH2C6H5	Н	н	н	н
1-6-5	CI	(CH2)5CH3	(CH2)5CH3	н	н	н	н
1-6-6	CI.	H	(СН2)5СН3	н	н	Н	н
1-6-7	CI CI	(CH2)3C6H5	(CH2)3C8H5	н	н	н	н
1 -6-8	a C	н	(CH2)3C8H5	н	н	н	н
1 -6 -9	ci Ci	'н '	СН2СООМе	н	Н	н	н
1 -6- 10	a D	H	(CH2)4COOEt	Н	н	н	н
1 -8 -11	d .	н	(CH2)3NH2	н	н	н	н
[0	154]						

出証特2003-3039528

【表81】

					表	1-6のつ	つづき1
1-6-12	a C	. н	(CH2)2CONH2	н	н	Н	н
1-6-13	a C	н	(CH2)2COOH	н	н	н	н
1-6-14	a C.	· н	(CH2)2CN	н	н .	н	н
1-6-15	CI CI	н	(CH2)2COOEt .	н	н	н	н
1- 6 -16	Q.	н	Es	н	н	Н	н
1- 6- 17	Q.	Et	Et	Н	н	н	н
1- 6- 18	Q.	CH2C6H5	CH2C6H5	н	н	н	н
1-6-19 ·	Q.	н	CH2C6H5	н	н	н	н
1-6-20	Q.	(CH2)5CH3	(СН2)5СН3	н	н	н	н
1-6-21	Q.	н	(СН2)5СН3	н	Н	н	Н
1-6-22	Q.	(CH2)3C6H5	(CH2)3C6H5	Н	н	н	н
1-6-23	Q.	н	(CH2)3C6H5	н	н	H	Н

[0155]

【表82】

`							
1-6-24	Q	н	CH2COOMe	н	н	н	н .
1-6-25	Q.	н	(CH2)4COOEt	н	н	н .	н
1- 6- 26	Q	н	(CH2)3NH2	н	Н	н	н
1-6-27	Q	н	(CH2)2CONH2	н	н	н	н
1-6-28	Q.	н	(СН2)2СООН	н	Н	н	Н
1- 8 -29	Q.	н	(CH2)2CN	н	Н	Н	н
1-6-30	Q.	н	(CH2)2COOEt	н	н	Н	н
1- 6- 31	Q	н.	Et	н	н	н	н
1-6-32	Q	Et .	Et	н	н	н	н
1-6-33		CH2C6H5	CH2C6H5	н	н	н	H .
1 -6-3 4	Q	н	CH2C6H5	н	н	н	, н
1-6-35		(CH2)5CH3	(CH2)5CH3	н	Н	н	н
	[0156]						

【表83】

1-6-36		н	(СН2)5СН3	Н	н	H .	н	
1- 6 -37	Q	(CH2)3C6H5	(CH2)3C6H5	н	н	н	н	
1-6-38		н	(CH2)3C6H5	Н	н	н	н	
1-6-39	Q	Н	СН2СООМе	н '	н	н	н	
1-6-40	Q	н	(CH2)4COOEt	н	H	н	н	
1-6-41	Q	H %-	(CH2)3NH2	н	н	н	н	
1 -6-4 2	Q	н	(CH2)2CONH2	н	н	н	н	
1 -6-4 3	Q	н	(CH2)2COOH	н	н	н	н	
1- 6-44	Q	н	(CH2)2CN	н	н	н	н	
1-6-45	Q	н	(CH2)2GOOEt	н	н	н Н	н	
1-6-4 6	G COH	н	Et	н	н	н	н	
1- 6 -47	а	E	Et	н	н	Н	н	

[0157]

【表84】

•	·				表	1 – 6の	つづき4
1- 6-4 8	CIOH	CH2C6H5	CH2C6H5	н	н	н	н
1-6-49	CICH	н	CH2C6H5	н	н	н	н
1-6-50	CICOH	(CH2)5CH3	(CH2)5CH3	H	. H	H	Н
1-6-51	а ОН	н	(CH2)5CH3	н	H	н .	н.
1-6-52	CICOH	(CH2)3C6H5	(CH2)3C6H5	н	н	н	н
1-6-53	CICAL	Н	(CH2)3C6H5	н	н	н	н
1-6-54	CI COH	н	CH2COOMe	н	н	н	н
1-6-55	CIOH	Н	(CH2)4COOEt	н	н	н	н
1-6-56	CIOH	н	(CH2)3NH2	H	н	н	н
1 -6- 57	CIOH	Н	(CH2)2CONH2	н	н	н	Ĥ
1-6-58	CI COH	. н	(CH2)2COOH	н	н	н	Н
1-6-59	ст Сон	н	(CH2)2CN	н	н	H	н

[0158]

【表85】

	•				-102 I		, , , ,
1-6-60	а ССОН	т. н	(CH2)2COOEt	н	Н	н	н
1- 6-6 1	СІОН	H	Et	Ĥ	н	H	н
1-6-62	а	Et	Et	н	н	н	н
1-6-63	CI OH	CH2C6H5	CH2C6H5	н	н	н	н
1-8-64	СПОН	н	CH2C6H5	н ,	н	н	н
1- 6-6 5	СІОН	(CH2)5CH3	(CH2)5CH3	н	н	н	н
1-6-66	CIOH	H	(CH2)5CH3	н	н	Ή	н
1-6-87	CIOH	(CH2)3C6H5	(CH2)3C6H5	н	н	н	н
1-6-68	CI OH	н	(CH2)3C6H5	H	н	н	н
1- 6- 69	CI OH	н	СН2СООМе	н	н	н	н
1 <i>-6</i> -70	CIOH	н	(CH2)4COOEt	Н	н	н	н
1-6-71	CH OH	. н	(CH2)3NH2	н	н	н	н

[0159]

【表86】

1-6-72	CIOH	Н	['] (CH2)2CONH2	н	н .	н	н
1-6-73	СПОН	н	(CH2)2COOH	H '	н	н	н
1-6-74	CI CI OH	н	(CH2)2CN	н	н	н	Н
1 -6- 75	СІОН	н	(CH2)2COOEt	H	н	н	н
1-6-76	В	H	Et	н	н	н	н
1-6-77	В	Et	Et	н	н	н.	н
1-6-78	Вг	CH2C6H5	CH2C6H5	н	н	н	н .
1-6-79	ВГОН	н	CH2C6H5	н	н	н	Н
1-6-80	В	(CH2)5CH3	(CH2)5CH3	н	н	н	н
1-6-81	Вг	н	(CH2)5CH3	Н	н	Н	н
1-6-82	BrOH	(CH2)3C6H5	(CH2)3C6H5	н	н	н	Н
1-6-83	ВГОН	н	(CH2)3C6H5	н	н	н	н

[0160]

【表87】

			•				
1-8-84	Вг	н	CH2COOMe	н	ŀН	H	н
1-6-85	Br OH	н	(CH2)4COOEt	Н	н :	н	н
1-6-86	Вг	. н	(CH2)3NH2	н	н	н	н
1-6-87	В	н .	(CH2)2CONH2	н	н	н	н
1-6-88	Вг	н	(CH2)2COOH	н	н	н	н
1-6-89	Br	н	(CH2)2CN	н	н	н	н
1- 6 -90	Вг	н	(CH2)2COOEt	н	н	н	н
1-6-91	MeN	н	Et	н	н	н	н
1-6-92	MeN	Et	Et ·	н	н	н	н
1-6-93	MeN	CH2C6H5	· CH2C6H5	н	н	н	н
1 -6- 94	MeN	н	CH2C6H5	Н	н	н	н
1-6-95	MeN.	(CH2)5CH3	(CH2)5CH3	н	н	н	н

[0161]

【表88】

1-6-96	MeN	н	(CH2)5CH3	н	н	н	н
1-6-97	MeN	(CH2)3C6H5	(CH2)3C6H5	н	н	н	н
1- 6 -98	MeN	<i>:</i> н	(CH2)3C6H5	Н	н	H	н
1-6-99	MeN	' н	CH2COOMe	н	н	н	H
1-6-100	Man .	н	(CH2)4COOE1	н	н	н	н
1-8-101	MeN	н	(CH2)3NH2	н	н	н	н
1-6-102	MeN	н .	(CH2)2CONH2	н	н	н	H .
1-6-103	MeN.	н	(CH2)2COOH	н	Ħ.	н	н
1 -6- 104	MeN.	н	(CH2)2CN	н	н	н	н
1-6-105	MeN	н.	(CH2)2COOEt	н	. н	н	н
1-6-106	MeN	н	Et	н	н	H	Н
1-8-107	Q	Et	Et	Н	н	н	н
[C	162]						

【表89】

					_		
1-6-108		CH2C6H5	CH2C6H5	н	н	н	'н
1-6-109	S .	н	CH2C6H5	н	н	н	H
1-6-110	8.	(CH2)5CH3	(СН2)5СН3	н	н	H	H
1-8-111	Q	H	(CH2)5CH3	H	н	н	н
1-6-112		(CH2)3C6H5	(CH2)3C8H5	н	H	н	н
1 -8- 113		н	(CH2)306H5	н	н	н	н
1-6-114		н	CH2COOMe	Н	н	Н	Н
1-6-115	2.	н	(CH2)4COOEt	н	Н	н	н
1-6-116	8	н	(CH2)3NH2	н	н • .	н	н
1-6-117	2	н .	(CH2)2CONH2	н	н	Н	н
1-6-118	Q	н	(CH2)2COOH	н	н	н	н
1-6-119		н	(CH2)2CN	н	н	Н.	н

[0163]

【表90】

表1-6のつづき10

1-6-120



(CH2)2C0

н н н

[0164]

表 2 は、X=-CO-、q=0、r=0、かつ Y=- (R^4) C=C (R^5) -で表される化合物の好適な具体例である。

【表91】

X = -CO-, q = 0, r = 0, Y = -(R4)C=C(R5)-

表2	•						
empnd NO.2—	R1-(CH2)p	R2	R3	R4	R5	R6	R7
1	CI	Н	Н	н	н	н	н.
2	CI CI	Н	Н	H	CI	н .	н
3	Q.	H	Ή	н	н	н	.н
4	Q.	н	н	H	CI	н	н
5	CI	н	н	н	н	н	H.
6	cı C.	н	н	н	н	н	н
7	CI.	н	н	н	н	H .	н
8	Q.	н	н	н	н	н	н
9	MeO	н	н	н	н	н	н
10	Q	н	н	н.	н	Н	н
11	CI OH	н	н	н	н	н	H
12	Вг	н	н	· н	н	н	н

[0165]

[表92]

							2200000
13	Br	н	Н	н	н	н	н
14	Br F	Н	н	н	н	н	н ,
15	Br	Н	н	н	н	н	H
16	CI CI OH	н	н	н	н	н	н
17	GI CI	н	н	н	н	н	н
18	M eN	Н	н	. н	н	н	н .
19	A.	н	н	н	н	н	н
20	MeO	н	н	н	н	н	н
21 .	0 ₂ N	н	H .	н	н	н	н
22	Meo	н	н	н	Н	н	н
23	Q.	н	H	н	н	н	н
24	Q.	н	н	н	н	. н	н
25	O~	н	н	н	н	н	Н

[0166]

【表93】

26	CH OH	н	н	H	н	H	н	
27	NC OH	н	H	н	н	н	н	-
28	CI OH	н	н	н	н	н	н	
29 .	CF ₃ OH	н	H	н	н	н	н	
30	CI OH	н	н	н	н	н	н	
31	Q.,	н	н	н	н	н	н	
32	FQ.	н	н	н	н	н	н	
33	Br	.	н	н	н	H	н	
34	F ₃ C	н	н ·	. н	н	н	н .	
35	HO.	н.	н	н	н	н	н	
36	NC C	н	н	н	н	н	н	
37	0 ₂	н	н	н	н	н	H	
38	Me000C	н .	н	н	н	н	н	

[0167]

【表94】

•							表2のつづき3
39	-NQ.	H	н	н	н	н	н
40	MeO	н	, * H	н	H	н	н
41		н	н	н	н	н	н
42	~°Q	н	н	j H	н	H	н
43	YOU	н	н	н	н	н	н
44	LQ.	. н	н	Н	н	н	н .
45	and.	. н	н	н	н	н	н .
46	00	н	н	н	н	н	H
47	Qa.	н	н	н	н	н	н
48		Н	H	н	H	н	н
49	9.	н	H	н	, н	н	н
50	QQ.	н	н	н	н	н	н
51	Q	н	н	н	н	н	н

[0168]

【表95】

•								
52	CN.	н	н	н	н	н ·	н	
53	Q.	H	н	н	н	.	н	
54	Q	н	н .	н	н	н	Н	
55 ·		Н	н	н	.	н	н	-
56		Н	Н	н	н	н	Н	
57	Fac	н	н	н	н	H	н	
58 .	CI F.	н	н	н	·H	н	H	
59	a Co	н	н	н	н	H	н	
60	Q	н	н	н	н	н	н.	
61	F ₃ C	Н	н	н	н	н	н	
62	F ₃ C0	н	н	н	н	н	н	
63	F ₃ CO MeO F O ₂ N F	н	н	н	н	н	н	
64	O ₂ N	н	н	н	н	н	н	

[0169]

【表96】

65	O ₂ N	н	н	н	н	Н	н	
66	FQ.	н	н	н	н	н	н	
67	F ₅ CS	н	H	н	н -	н	Н	
68	cı Ci	н	н	ъ,	н;	н	н	
69	F ₂ HC	н	н	н	н	н	н	
70	C.F.	н	н	н	н	н	н	
71	NO ₂	н	н	н	н	Н	Н	
72	COOH	н	н	н	н	Н	н	
73	Br	H .	н	н	н	н	н	
74	<u>L</u>	н	н	н	н	н	r H	
75	Ę.	н		Н	н	н	н	
76	CI CI.	н	н	н	Н	н	н	
77	NC	н	н	н	н	н	н	

[0170]

【表97】

							表2のつづき6
78	но	н	н	н	н	н	н
79	Eto	н	H	н	н	н	н
80 ` `	O ₂ N	٠Н	н	н .	н	н	н .
81.	a CI	H	н	н	н	H	H
82		н	н .	н	н	, н	н
B3	Br	н	н	н	н	н	н
84	F ₃ C F	н	н	н	н	н	н
85	HO CI	н	н	н	н	н	н
86	F-C-		н	н	н	н	н
87	MeO Br	н	н	н	н	н	H _.
88	Med OEt	н	н	н	н	н	н
89	MeO	н	н	н	н	н	н
90	Med	.	н	н	н	н	H

[0171]

【表98】

							表2のつづき7	
91	O ₂ N CI	н	н	н	н	н	н	
92	Med	н	н	н	H	н	н	
93	Q.	н	н	н	н	н	н .	
94	ch Q	н	н	н	н	н	н	
95	OroCl.	н	н	н	н	н	н	
98	0.0.	н	н	н	н	н	н	
97	HO	н	н	н	н	н	н	
98	CF ₃ CI	н	н	н	н	н	Н	
99	O ₂ N	н	н	н	н	н	н	
100	OMe OMe	н	н	н	н	н	н	
101	EtO OEt	н	н	н	н	н	н	
102	H0~0	н	н	н	н	н	н	

[0172]

【表99]

103	MeO OMe	н	н	н	н	Н	н	
104	0.11.	н	н	н	н	н	н	
105	мео СООН	н	н .	н	н .	" н	н	
106	CI NO ₂	н	H .	н	н	н .	н	
107	но	н	H	н	н	Н	н	
, 108	MeO	н	н	н	н	н	H .	
109	EtO	н	н	Н	н	н	н	
110	HOOC	н	н	н	н	н	н	
111	но	н	н	н	н	Ĥ	н	
112	HO HO	н	н	н	н	н	н	
113	F ₃ C CF ₃	н	н	н	н	н	н	
114	OMe NO ₂	н	н	н	н	н	. н	
115	Q.	н	н	н	н	н	н	

[0173]

【表100】

118	M eN	н	н	н	н	н	н	
117	OMe	н	H .	H .	H	н	н	
118	Q.L.	H	н	н	н	н	н	
119	MeN	н	н	H	н	н	Ή	
120	GN.	H	н	н	н	н	н	
121 _,	OH.	н	н	н	н	н.	н	
122	QAc.	н	н	H	н	н	н	
123	Он	н	н	н	н	н	н	
124	ENH.	н	Н.	н	н	н	н	
125	Q.	н	н.	н	н	н	н	
, 126	MeN	н	н	н	н	н	н	
127		н	н	H	H	н	н	

[0174]

【表101】

							ME00 2 2 E	
128	Q.	н	н	Н	н	н	н	
129	OE:	н	. Н	н	н	Н	н	
130	HN	н	н	н	н	`н	н	
131	M eN	н	н	н	н	н	н	
132	Me.	н	H	н	н	н	H _,	
133	M eN	Ĥ	н	н	н	н	н	
134	M eN	н	н	н	н	Ĥ	н	
135	O M e	н	н	н	Ĥ	н	н	
138		 Н	н	н	н	н	н	
137	Ne Ne	н	н	н	н	н	н	
138	MeN	.	н	н	н	н	н	

[0175]

【表102】

表2のつづき11

139	TND.	н	н	н	н	н .	н	
140		н	.н	н	н	H	н	
141	MeN	н	н .	н	н	н	н	
142	C.L.	н	н	н	. н	н	н	
143	Mea	Н	н	н	н	н	н	
144		н	н	н	H .	н	н	
145	MoO.	н	н	н	н	н	, Н	
148	Br	н	н	н	н	н	н	
147	- N	. н	н	н	н	н	н	
148		н	н .	н	н	н	н	
149	Y° 10.	н	Н	н	н	н	н	
150	CO	н	н	н	н	н	н	

[0176]

【表103】

151	dia.	н	н	н	н	Н	н	
152		H _,	Н	H	н	н	н	
153	SQ.	н	н	н	н	н	. н	
154		н	н	н	н	• н	н	
155	Q	н	н	н	н	н	н	
156	0	H .	н	н	н	н	н	
157	LCCOH.	н	Н	н	н	н	н	
158 _	O ₂ N OH	. н	н	н	н	н	н	
159	сі С	н	н	н	н	н	н	
160	ОН	н	н	Н	н	н	н	
161	E OH	н	н	н	н	н	н	
162 •	FULL OH	н	· н	н	н	н	н	
163	CI NH2	н	н	н	н	н	н	

[0177]

【表104】

							表2のつづき13
164	ОН	Н	н	H	H	Н	н
165	NH ₂	н	н	н	н	н	н
166	XCOH.	Н	Ĥ.	. н	н	н	н
167	F ₈ CO OH	н	н	Н	н Н	. н	н
168	ОМОН	н	н	н	Н	Н	н
169	OH	н	н	н	н	н	н
170	OEtOH	н	н	н	н	н	н
171	COOH	H	н	н	н	н	H
172	TOH.	н	н	н	н	H .	н
173	Q.L	н	н	н	н	н	н
174	Con.	н	Н	н	н	н	
175		н	н	н	н	н	н
176	CN.	н	н	н	н	н	н .

[0178]

【表105】

表2のつ	づき14
------	------

177	HN.N	н	н	H	н	н	н	
178		н	н	н	н	н	н	
179	QU.	н	Н	н	н	н	н	
180	CI COLO	н	. н	н	н	н	н	ur.
181	\sqrt{s} .	н	н	н	н	н	н	
182	The second	н	н	н	н	н	н	
183		н	н	н	н	н	н	•
184	C.	н	н	н	н	н	н	
185		Н	н	Н	н	н	н	
186	CIOH	н	н	н	CI	н	н	
187	O ₂ N OH	н	н	н	CI	н	н	
188	Meo CH	H	н	н	CI	н	н	
189	cı C.	н	н	н	CI	H	н	

[0179]

【表106】

190	Br	н	н	н	CI	н	н	
191	02N	н	н	н	CI	н	н	
192	MeO	н	н	Ĥ	CI	Н	н	
193	CIOH	н	н	н	а	H	н	
194	MeN.	н	н	н	CI	н	н	
195		н	н	.	CI	н	н	
196	Q.	. н	н	н	CI	н	н	
197	Q	н	н	н	CI	н	н	
198	Вг	н	н	н	CI	н	н	
199	8.	н	н	н	CI	н	н	
200	O~	н	н	н	CI	н	н	
201	CI OH	н	н	GI	н	н	н	
202	CIOH	н	н	н		н	н	

[0180]

【表107】

表2の	7	づ	き	16

203	CI CI OH	н	н	н	COOMe	н	н	
204	CI CI OH	н	H	н	н	CI	н	
205	CICIOH	Н	н	н	н	COOMe	`H	
208	CI CI OH	н	Н	H	H	Н	CI	
207	CIOH	. н	н	н	OCF3	н	н	
208	CI OH	н	н	GOOMe	.	н	н .	•
209	СІОН	н	н	н	CF3	н	H	
210	CIOH	н	`	. Н	Mo	н	н	
211	CIOH	н	н	Н	F	н	н	
212	CIOH	н	н	H	он	н	н	
213	CIOH	н	н	н	NO2	н	н	
214	CI CI OH	н	н	н	·F	F	н	
215	СІОН	н	.H	F	н	н	н	

[0181]

【表108】

			:				表2のつづき17
216	CIOH	н	н	Ме	н	Н	н
217	CI CI OH	H	н	, н	CN	н	н
218	CI COH	н	н	CI	н	н	н
219 .	CICH	н	н	н	OMe	н	H ***
220	CI OH	Н	н,	н	COOMe	н	н
221	CI COH	•н	н	н	н	CI	н
222	CI OH	.	Н	н	н`	COOMe	н
223	CI OH	H .	н	н	н	H	CI
224	CI COH	н	н	н	OCF3	н	н
225	CI OH	н	н	eM000	н	н	н
226	CI OH	н	н	н	CF3	Н	н
227	CI OH	н	н	н	Me	H	н
228	CI OH	н	н	н	F	H	н

[0182]

【表109】

							表2のつづき18
229	Q.	н	н	CI	н	Н	н
230	Q.	н	н	н.	OMe	н	н
231	Q.	,H	н	н	COOMa	н	н
232	Q.	Н	н	H	н	CI .	н .
233	Q.	н	н	н	н	COOMe	Ĥ.
234	Q.	н	Н	н	н	Н	CI
235	Q.	н	н	н	OCF3	н.	н
236	Q.	H	н	COOMe	н	н	н
237	Q.	н	н	н	CF3	н	н
238	Q.	н	н	н	Me	н	н
239		н	н	н	F	н	н
240	Q	н	н	CI	н	н	н

[0183]

【表1 1 0】

242		н	н	н	cooMe	н	н	
243	Q	н	н	н	н	CI	н	
24 4 .	Q	н	н	н	Н	COOMe	н	
245	Q	н	. н	H	н	н	, C l	
246	Q	н	н	н	OCF3	н	н	
247	Q	н	н	COOMe	н	н	н	
248	Q	н	н	н	CF3	Н	н	
249	Q	н	н	н	Me	н	н	
250	Q	н	н	н	F	Н	н	
251	CIOH	н	н	н	н	н	СООМе	
252	CI OH	н	Н	н	н .	F	н	
253		н	н	н	н	н	F	
254	CI OH	н	н	н'	н	Мө	н	

[0184]

【表111】

255	CI OH	н	н	н	н	н	Me	
256	CI CI OH	Н	Н	еМО	н	н	н	
257	CIOH	н	н	н	н	OMe	н	
258	CI OH	н	н	Н	H .	н	OMe	
259	CIOH	н	н	CF3	H	н	н	
260	CIOH	н	, н	н .	н	CF3	н	
281	СІОН	H.	н	н	н	н	CF3	
262.	CI OH	Н	н	ОН	н	н	н	
263	CIOH	н	н	н	н	он	н	
264	CIOH	н	Н	н	н	н	он	
265	CI CI OH	н	н	OCF3	н	н	н	
266	CI OH OH	н	н	н	н	OCF3	н	
267	CIOH	н	н	н	Н	н	OCF3	

[0185]

【表112】

表2の	つづ	き21
-----	----	-----

	Cl							
268	СІ	н	н	NO2	н	н	н	
269	CIOH	н	н	н	н	NO2	н	
270	CIOH	н	н	.	н	н	NO2	
271	CIOH	H	н	CN	н	н	н .	
272	CIOH	. н	Н	Н	н	CN	Н	-
273	CIOH	н	н	н	Н	н	CN	
274	CIOH	н	н	Br	н	н	н .	
275	CIOH	н	, н	Н	Br	н	н	
278	CIOH	н	Н	н	н	Br	н	
277	CIOH	н	н	н	н	н	Br	
278	CI OH	н	Н	соон	н	н	н	
279	CI OH	н	н	н	СООН	н	н	٠
280	CIOH	н	н	н	н	СООН	н	

[0186]

【表113】

表2のつづき22

281	CIOH	. н	н	н	H·	н	СООН	
282	CI OH	н	н	NHCOMe	н	н́	н.	
283	CIOH	н	н	н	NHCOMe	н	н .	
284	CIOH	н.	н	н	н	NHCOM		
285	CI OH	н(н	н	н	н	NHCOMe	
286	СІ ОН	н	H .	SO2NH2	н	н	н	
287	СІСІОН	н	н	н	SO2NH2	н	н	
288	CI OH	Н	н	н	н	SO2NH2	н	
289	CI CI OH	н	н	н	н	H	SO2NH2	
290	CI OH	н	н	· Me	Me	н	н	
291	CIOH	н	н	Мө	н	Me	н	
292	CI CI OH	н	н	н	Мө	Mo	н '	
293	CIOH	н	н	F	F	н	н	

[0187]

【表114】

		•					表2のつづき23
294	CI OH	н	н	F	н	F	н
295	CIOH	н	н	н	F	F	н .
296	CIOH	, н	н	CI	СI	н	н
297	CIOH	н	н	CI	н	CI	Н
298	CI OH	н	н	н	CI	CI	н
299	CIOH	н	н	еМ	F	Н	Н
300	CIOH	н	H.	Мә	CI	н -	н
301	CIOH	н	Н	Мв	он	н	н .
302	CIOH	н	н	Me	ОМе	н ·	н
303	CI CI OH	н	H	F	Me	н	н
304	CICHOH	н	Н	F	CI	н	н
305	CI CI OH	н	н	F	. ОН	н	н
306	CICHOH	н	н	F	OMe	н	н

[0188]

【表115】

•								
307	CIOH	Н	Н	CI	Мө	Н	н	
308	CI OH	Н	н	CI	F	н	н	
309	CI OH	н	H	CI	он	н	н	
310	CI OH	н	н	CI	ОМе	Н	Ĥ	
311	CIOH	н	н	H	н	н	СООМв	
312	CIOH	н	н	F	н	н	н	
313	СІ	Н	н	н	н	F	н	
314	СІ	н	,	н	н	н	F	
315	а	н	н	Мө	н	н	н	
316	СІСОН	н	н	н	н	Мө	н	
317	СІСІОН	н	н	н	н	н	Me	
318	CI OH	н	н	ОМо	н	н	н	
319	CI CI	н	н	н	н	OMe	н	

[0189]

【表116】

表20	りつづ	き25
-----	-----	-----

320	а	н	н	н	н	н	OMe	•
321	CI COH	Н	н	CF3	Н	н	Н	
322	CICOH	H .	н	Н	н	CF3	н.	
323	CITOH	. H	. н	Н	н	н	CF3	
324	CICOH	Н	Н	он	н	н	н	
325	CI COH	н.	н	н	СН	н	н	
326	CICH	н	н	н	н		н	
327	CICH	H	н	н	н	н	ОН	
328	CI COH	· н	н	OCF3	н	н	н	
329	CITOH	н	н	н	н	OCF3	н	
330	CH CH	н	Н	н	н	н	OCF3	
331	СІ	н	н	NO2	н	н	н	
332	CI COH	н	н	н	NO2	н	н	

[0190]

【表117】

								, 20
333	сг	н	н	н	н	NO2	н	
334	CI OH	н	Н	н	н	.	NO2	
335	CI OH	н	н	CN	H	н	н	
336	CITOH	Н	н	H	ОŃ	н	н	
337	CI CH	н	н	н	• н	CN .	H	
338	CI COH	н	н	н	н	н	CN	
339	CI COH	H ,	н	Br	н	н	, н	
340	CI COH	н	н	н	Br	• Н	Н	
341	CI COH	н	н	н	н	Br	н	
342	CI COH	н	н	н ·	н	н	Br	
343	СІСІ	H .	н	СООН	н	н	н	
344	CIOH	н	н	н	соон	н	н	
345	СІ	н	н	н	н	соон	н	

[0191]

【表118】

							表2の1	つづき27
348	а С.	н	н	н	н	н ·		
347	CI OH	н	н	NHCOM	е Н	н	н	
348	CICH	Н	н	H	NHCOMe	Н	Н	
349	CI CH	н	н	н	Ĥ	NHCOMe	•	v
350	CI COH	н	н	. н	Н	н	МНСОМ е	
351	CI CI OH	н	н	SO2NH2	2 Н	н	н	
352	CICH	н	н	н Н	SO2NH2	н	н .	
353	CI OH	н	н	н	н	SO2NH2	н	
354	CI COH	н	н	н	н	н	SO2NH2	
355	CIOH	н	н	Me	Me	н	н	
356	CI CH	н	Н	Мө	н	Me	н	
357	CI OH	н	н	н	Me	Ма	н	
	⊘ OH							

[0192]

358

【表119】

							教とのプラ	JE28
359	CI COH	H .	н	F	н	F	н	
360	CA COH	н	Н	н	F	F	н ,	
361	ст Сон	Н	н	CI	Cl	н	н	
362	ст Сон	н	H	CI	н	CI	, н	
363	CH CH	. н	н	н	CI	Cl	н	
364	СН	H	н	Мо	F	н,	н	
365	CI OH	н	н	Mo	CI	н	Н	
366	CI OH	н	н	Me	ОН	н	н	
367	CI COH	н	н	Me	OMe	Н	н	
368	CI OH	н	н	F	Me	H	H	
369	CICOH	H	н	F	CI	н	н	
370	CI OH	н	н	F	он	н	Н	
371	CICOH	н	н	F	ОМв	н	н	

[0193]

【表120】

							22.200	C - L O
372	СІ	н	н	CI	Мө	н	н	
373	CIOH	H	н	CI	F	н	н	
374	СІ	Н	н	CI	OH	н	н	
375	CI OH	Н	H	CI	OMe	н	н	
378	Q.	н	H	н	н	н	COOMe	
377	Q.	н	Н	F .	н	Н	н	
378	Q.,	н	н	н	н	F.	Н	
379	Q.	н	н	н	н	н	F	
380	Q.	н	н	Me	н	н	Н	
381	Q.	н	н	н	н	Me	н	
382	Q.	н	н	н	н		Me	
383	Q.	Н	н	OMe	н	н	н	
384	Q.	н	н	н	н	ОМв	н	

[0194]

【表121】

							表2のつ	づき30
385	Q.	н	н	н	н	н	oMe	
3B6	Q.	н	н	CF3	н	н	н	
387	Q.	н	н	Н	н	CF3	н	
388	Q.	н	н	н	н	. н 	CF3	
389	Q.	H	н	OH.	н	н	[′] н	
390	Q.	н	н	н	он	н	н	
391	Q.	н	н	н	н	он	н	
392	Q.	н	н	н	н	н	он	
393	Q.	н	н	ocf3	н	н	н	
394	Q.	. н	н	. Н	н	OCF3	н	
395	Q.	н	н	н	н	н	OCF3	
396	Q.	н	Н	NO2	H	н	н	
397	Q.	н	н	н	NO2	н	н	

[0195]

【表122】

							一般との ブラミ
398	Q.	н	н	н	Н	NO2	н
399	Q.	H	н	. н	н	н	NO2
400	Q.	н	н	CN	H .	н	H _.
401	Q.	Н	H	н	CN	н	н
402	Q.	н	н	н	н	CN	н
403	Q.	н	н	н	Н	н	CN
404	Q.	н	н	Br	н	н	н
405	Q.	н	н	н	8r	H .	н
408	Q.	н	H	н	н	Br	.
407	Q.	Н	н	H	н	H .	Br
408	Q.	н	Н	СООН	н	н	н
409	Q.	Н	н	н	СООН	н	н .
410	Q.	н	н	н	н	СООН	н

[0196]

【表123】

							3(20)	
411	Q.	н	н	н	н	н	соон	
412	Q.	н	н	NHCOMe	• Н	н	н	
413	Q.	н	н	н	NHCOMe	н	н	
414	Q.	H	H	н	н	NHCOMe		
415	Q.	· н	н	H	н	н	NHCOMe	
418	Q.	н	Н	SO2NH2	! Н	н	н	
417	Q.	н	н	н	SO2NH2	н	H .	
418	Q.	н	Н	H	Н	SO2NH2	н	
419	Q.	н	н	н	, н	н	SO2NH2	
420		н	н	Me	Ме	н	н	•
421	Q.	н	н	Me	н	Me	Н	
422	Q.	н	н	н	Ме	Me	н	
42 3	Q	н	н	F	F	н	н	

[0197]

【表124】

				•			表2のつつき33
424	Q.	н	н	F	н	F	н
425	Q.	н	н	н	F	F	н
428	Q.	н	н	CI	СI	н	н
427	Q.	Н	H·	CI	H	CI	H
428	Q.	н	Н	н	CI	CI	н
429	Q.	н,	н	Мө	F	н	н
430	Q.	н	н	Me	Cl	н	н
431	Q.	Н	н	Мө	ОН	н	н
432	Q.	н	H	Me	OMe	н	н
433	Q.	н	н	F	Mo	н	н
434	Q.	. Н	H	F	CI	н .	н .
435	Q.	н	н	F	ОН	н	н
436	Q.	н	н	F	OMe	н	н

[0198]

【表125】

							表2のつづき34
437	Q.	н .	н	Cì	Мө	Н	н
438		н	н	Cì	F	н	н
439	Q.	н	н	Cì	он	н	н
440	Q.	H.	н	CI	ОМе	н .	н
441	Br	н	н	. CI	н	H,	н
442	В	н	н	н	OMe	н	н
443	Вг	н	н	н	COOMe	H	н
444	BrOH	н .	н	н	н	Cł	H
445	Br	н	н	н	н	COOMe	Н
446	В	н	н	Н	H	н	CI
447	В	Н	н	н	OCF3	H	н
448	В	н	н	COOMe	н	н	н
449	Branch	н	н	н	CF3	н	н

[0199]

【表126】

		•				•		
450 _	Вг	н	Ĥ	н	Ma	н	н	
451	Вг	н	н	н	F.	н	н	
452	Br OH.	H	н	Н	он	н	н	
453	Br OH	н	н	н	NO2	Н	н	-
454	Вг ОН	н	н	.	F	F	н	
455	Br OH	н	н	F	н	, H	н	
458	Br OH	н	н	Ме		н	н	
457	Br	н	Н	н	CN	н	н	
458	M en J	н	н	CI	H	н	н	
459	M eN	Н	н	Н	OMe	н	н	
460	M eN	H	H·	н	СООМв	н .	н .	
481	MeN	н	н	н	н	CI	н	
462	M eN	н	н	н	н	COOMe	Н	

[0200]

【表127】

							表2のつづき36
463	M eN	н	н	н	н	н	CI
484	M eN	н	н	н	OCF3	Н	н
465	MeN	н	н	COOMe	н	H	Н
466 .	MoN	н	н	н	CF3	н	н
467	M eN	н	H	н	Me	Н	н
468	M eN	н	н	н	F	H	н
469	M eN	н	н	н	OH.	Н	н
470	M eN	н	. н	н	NO2	Н	Н
471	M eN	н	н	н	F	F	H
472	M eN	н	н	F	н	н	н
473	M eN.	н	н	Mə	н	Н	н
474	M eN.	н	Н	Н	CN	н	н
475	M en	н	н	CI	н	н	н

[0201]

【表128】

476	\$2	н	н	н	OMe	н	н
477		н	н	н	COOMe	н	н
478	9.	н	н	н	н	Ci	н
479	D	H	н	н	Ĥ	COOMe .	н
480	S	н	н.	н	н	н	CI .
481	9.	н	н	н	OCF3	н	н
482	Q	н	н	COOMe	н	н	н
483	8.	н	н	н	CF3	н	н
484	8.	н	н	н	Мө	н	н
. 485	8.	н	н	н	F	Н	н
486	<u>S</u> .	н	Н	н	ОН	н	н
487	8.	н	н	н	NO2	н	н
488	\$	н	н	н	F	F	н

[0202]

【表129】

							表2のつ	づき38
489		н	н	F	н	н	н	
490		н	н	Мв	н	Н	H	
491	Q.	н	н	н	CN	н	Н	
492	CI CI OH	H	Мө	H .	H	н	н	
493	CI COH	н	Me	н	н	н	н	
494	Q.	Н	Me	н	H	н	н	
495		H	Ме	н	н	н	. н	
496	СР	н	· н	н	н	н	н	
497	СІ	н	н	F	H	н	н	
498	СІ	н	н	Cl	. н	н	н	
499	СІ	н	н	Me	н	н	н	
500	СІ	н	н	Et	н	Н	н	
	۴							

[0203]

501

【表130】

			•				200
502	СІ	н	н	OEt	н	Н	н
503	CI	н	н	CF3	н	н	H .
504	CI	н	н	OCF3	н	н	Н
505	CI CH	н	н .	NO2	н	ļН	н
508	CITOH	H	н	NH2	н	н	H
507	CI	н	н	<i>,</i> ОН	н	н	н
508	CICHOH	н	н	GN	н	Н	н
509	CICOH	н	н	СОМо	н	н	н
510	СІСОН	н .	'n	GOOMe	н .	н	н
511	CICHOH	н	н	н	F	н	н
512	СІ	н	н	н	CI	H.	н
513	СІСОН	н	н	H .	Me	н	н
514	СІ	н	н	н	Et	н	н

[0204]

【表131】

-							表2のつづき40
515	СІ	н	н	н	CM e	н	н
516	СІ	н	н	н	· OEt	н	н
517	СІТОН	н	н	н	CF3	н	н
518	СІ	н	н	н	OCF3	н	н
519	СІ	н	н	H	NO2	н	н
520	СІ	н	н	н	NH2	Н	н
521	СІ	н	н	н	он .	н	н
522	СІСІОН	Ĥ	н	н	CN	н	н
523	СІ	н	н	H	COMe	н	н
524	СІ	н	н	н	COOMe	н	н
525	СІ ОН	н	н	F	F	н	н
528	СІСОН	н	н	F	CI	н	н
527	СІ	н	н	F	Ме	н	н

[0205]

【表132】

	•						表20
528	СІ	Н	н	F	Et	н	н
529	СІ	H	н	F	ОМе	н	н
530	CT COH	. н	н	F	OEt	н	н
531	СІ	н	н	F	CF3	н	. H
532	СІ	н -	н	F.	OCF3	н	, H
533	СІСОН	н	Н	Cì	F	н	н
534	СІ	н	н	CI	CI	н -	н
535	CICOH	н	н	CI	Me	H	Н
536	СІ	• н	н	CI	Et	н	н
537	CI	н	н	Cl	ОМе	н	н
538	СІТОН	н	н	CI	OEt	н	н
539	СІ	н	н	CI	CF3	н	. н
540	CI OH	н	н	CI	OCF3	н	н
541	CI	Н	н	Me	F	н	н

[0206]

【表133】

•								
542	СІ	н	н	Мө	CI	н	н	
543	CICHOH	н	н	Me	Me	н	н	
544	CILTOH	H	H	Me	Et	н	н	
545	CI	Н	н	. Me	ОМе	н	н	
548	CICHOH	н	н	Me	OEt	н	н	
547	СІ	н	н	Ме	CF3	н	н	
548	СІСТОН	н	н	Ma	OCF3	н	н	
549	СІ	н	н	ОМө	F	н	н	
550	CI	.	н	OMe	Ci	н	н	
561	Б ОН	Н	н	OMe	Me	Н	н	

[0207]

552

553

554

【表134】

							表2のつづき43
555	СІСН	н	н	ОМθ	CF3	H	н
556	CI	н	н	OMe	OCF3	н	н
557	CIOME	, н	н	н	H	н	н
558	CIOMO	н	н	F	н	н	н
559	CIONE	н	н	Ci	н	н	н
560	OMe	н	н	Mo	н	н	н
561	CIOMe	н	н	Et	H	н	н
582	CIOH	н	н	OMe	н	н	н
_. 563	CIONE	н	н	н	F	. Н	н
564	CIOME	н	н	н	· a	н	н
565	CIOMe	н	н	н	M e	н	н
566	OMe	н	н	н	Eŧ	н	н

[0208]

567

【表135】

							表2のつづき44
568	OMe OH	н	H	F	F	н	н
569	CIOMPOH	н	н	F	CI	н	н
570	CIOMe	н	н	F	Me	н	н
571	CIONE	Н	н	. F _.	Et	H,	Н
572	OMe OH	н	н	F	OMe	н ·	н
573	OMe	н	н	CI	F	н	н
574 .	OMe	н.	н	CI	Cl	н	н
575	CIOMe	н	н	CI	Ma	н	н .
576	CIOMe	н	н	CI	Eŧ	Н	н
577	CIOMe	н	н	CI	вМО	н	н
578	CIOMe	н	н	Me	F	н	н
579	OMe	н	н	Мө	CI	н	н
580	OMe	н	H	Ме	Me	н	н

[0209]

【表136】

							表2のつづき45
581	OMe	Н	н.	Me	Et	н	н
582	OMe	н	н	Me	еМО	Н	н
583	OMe	Н	, н	Et	F .	H	н
584	OMe	н	н	Et	CI	Н	н
585	OMe OH QMe	н	Ή.	Et	Me	H	н
586	CIOME	н	н	Et	Et	Н	н
587	CIOMe	н	н	Et	ОМе	н	н
588	CI OH	Н	н	OMe	F	Н	н
589	CI OH	Н	Н	OMe	Cl	н	н
590	OMe	н	• н	OMe	Me	н	н
591	OMe OU	н	Н	ОМе	Et	н	Н
592	CI	Н	H	OMe	OMe	н	Н

[0210].

表3は、 $X=-SO_2^-$ 、q=0、r=0、かつY=-(R^4) C=C(R^5) -で表される化合物の好適な具体例である。

[表137]

X = -SO2-, q = 0, r = 0, Y = -(R4)C=C(R5)-

表 3							
empnd NO.3—	R1-(CH2)p	R2	R3	R4	R5	R6	R7
1	CI CI OH	Н	н	Н	н	н	Н
2	Q.	н	Н	, н	н	н	н
3	CHOH	н	н	Н	н	Н	H
4	Q	н	н	н	н .	н	н
5	CIOH	н	н	H	. Me	н	н
6	CIOH	н.	н	н	Ma	н	н
7	Q.	, н	н	н	Мо	н	н
8	CIOH	н	н	Н	F	н	н
9	CIOH	Н`	н	н	F	H	н
10	Q.	н	н	н	F	н	н
11	ci ZZ	н	н	н	н	н	н

[0211]

【表138】

- 12 Н 13 Н н 15 16 17 Н 18 19 Н H н H н 22 23

[0212]

【表139】

							A007 2 2 C L
24	M eN	н	н	н	H	н	н
25	S	н	н	н	н	н	. н
26	мео	. Н	н	н	н	H	н,
27	O ₂ N	H	н	н	н	н	н
28	MeO	н	н	н	н	н	н
29	8.	н	н	н -	н	н	н
30	Q	н	н	н	. н	н	.н
31	O^	н	н	н	н	H	н
32	CI OH	н	н	н	н	н	н
33	NO	н	Н	н	н	н	н
34	F ₃ C CF ₃ OH	H	н	н	н	н	н
35	CF3 OH	н	н		н	н	н

[02,13]

【表140】

表3のつづき3

36	CIOH	Н	н	н	н	н	н	
37	Q.	н	н	н	н	н	, н	
38	TQ.	н	н	н	н	н	н	
39	Br	н	н	н	Н,	н	н	
40	F ₈ C	н	н	н	н	н	н	
41	HO.	H	н	н ,	н	н	н	
42	NC C	н	н	H	н	н	. н.	
43	92 92	н	н	H	н	н	н	
44	Me00C	н	н	н	• н	н	н	
45	-NO	H	Н	н	н	н	н	
48	Med	н	н	н	н	н	н	
47	~00.	н	н	н	н	н	н	

[0214]

【表141】

							表3のつづき4
48	~°Q.	H	н	н	н	H	н
49	Y°10.	н	н	н	Н	Ħ	н
50	La.	Н	н	Н	н .	н	н
51	a.	H	н	Н	.' H	н	н
52	O°Q.	н	н	н	н	н	н
53 ,	OQ.	H .	н	н	н	н	н
54	TIO.	н	H	н	н	н	н .
55	9	н	н	н	· н	н	н
· 58		Ħ	н	н	н	н	н
57	Q.	н	н	н	н	н	н
58	Ç _N	н	H	. н	н	н	н
59	Ç.	н	н	н	н	н	н

[0215]

【表142】

							表3のつづき5
60		н	н	Н	н	н	н
61	Q.	н	н	н	н	H	н
.62		н	н	н	Н	Н	н
63	F ₃ C	н	н	н	H	Н	Н
64	CI F	н	H .	н	H	н	Н
65	CI CI.	н	н	Н	н	н .	н
66	Q.	. н	н	н	н	н	н
67	F ₃ C	н	н	н	н	н	н
68	F3C0	н	н	н	н	н	н
69	Meo F	н	н	н	H _.	н	н
70	O ₂ N C	н	н	н	Н	н	н
71	O ₂ N	н	н	н	н	н	н

[0216]

【表143】

72	F	н	н	н	н	н	н	
73	F ₃ CS	, н	н	н	н	H	н	
74	cį Ci	н	н	н	н	н	H	
75	F₂HC .	н	н	н	н	н	н	
76	CXF	н	н	н	H	н	н	
77	NO ₂	н	н	н	н	н .	н	
78	ССООН	н	н	Н	н	Н	н	
79	Br OEt	н	н	н	н	н	н	
80	L.	н	н	н	н	н	н	
81	Ğ.	Н	н	н	н	н	н	
82	CI CI	н	н	H	H	` н	н	
83	NC .	н	н	н	н	н	н	

[0217]

【表144】

84	но	н	н	н	н	н	н
85	Eto	н	н	н	н	Н	н
86	O ₂ N	н	н	н	н	н	н
87	CICI	н	Н	н	Н	н	н .
88	F	н	Н	н	н	н	н
89	B	н	н	н	н	н	н
90	F ₃ C F	· н	н	н	н	. Н	н
91	CI	н	н	"н	н	н	. н
92	F.	н	н	н	н	н	н
93 .	MeO B	н	н	н	н	н	н
94	MeD OEt	н	н	н	н	н	н
95	MeO	н	н	н	н	н	н

[0218]

【表145】

							•
96	MeO .	н	н	н	н	н	н
97	O ₂ N CI	н	н	н	н	н	н
98 .	MeO	н	н .	н	н	н	H
99	O.	н	H	н	н	H	н
100	CICO	н	н	Н	н	н	н
101	Oroll.	н	н	н	н	, н	н
102	0.0.	н	н	н	Н	н	н
103	MeO HO	н	н	н	н	н	н
104	CF ₃ Cl	н	н	н	н	н	н
105	OgN .	н	н	н	н	н	н
108	ОМе	н	н	н	H	H	н

[0219]

【表146】

							扱いのフラミ
107	EtO OEt	н	н	н	н	H	н .
108	HO	н	н	н	н	н	н
109	MeOOMe	н	н	н	H	н	н .
110		н	н	H ·	н -	н	H
111	Мео СООН	н	н	н	н	н	н.
112	CI NO ₂	H	н	н	н	. Н	н
113	но	н	н	н	н	н	н
114	MeO.	н	н	H	н	н	н
115	EtO	н	н	н	н	н	н
116	ноос	Н	н	н	н	н	н
117	но	н	н	н	н	н	н
118	O ₂ N HO	н	н	н	н	H	н

[0220]

【表147】

表3のつづき10

119	F ₃ C	н	H	н	н	н	н	
120	OMe NO ₂	н	н	н	н	• н	н	
121	Q.	н	н	н	н	н	н	
122	MeN	н	н	н	н	н	н	
123	OM.	н	Н	н	H.	н	н	
124	Q.	н	н	н	н	н	н	:
125	M eN	н	н	н	н	н	н	
126		н́	н	н	н	н	H	
127	ОН	н	н	н	н	н	н	
128	QAc.	Н	H	н	н	H	н	
129	OH	н	н	н	н	н	н	
130	CNH.	н	н	н	н	н	н	

[0221]

【表148】

				-			3000 J Je 11	
131	Q.	н	н	н	н	н	н	
132	MeN.	н .	н	н	н	н	н	
133		н	н	н	н	н	н	
134	Q.	H	н	н	`н	н	н	
135	OE!	н	н	н	н	н	н	
136	HN.	н	н	н	н	н	н	
137	M eN	н	Н	H	н.	н	н	
138	Ne Me	н	н	н	н	н	н	
139	Men	н	н	` н	н	н	н .	
140	M eN	.Н.	н	н	н	H .	н	
141	M eN OM e	н	н	н	н	н	н .	
142		н	н	н	н	н	н	

[0222]

【表149】

					•	•		
143	CN.	н	Н	н	н	н	н	
144	MeN	н	н	н	н	н ,	н	
145	T.S.	н	Н	н	н	н	н	
1 46	Qr.	н	н.	н .	н	н.	н	
147	MeN	н	н	н	н	н	н	
148	Q.	н	н	н	н	н	. H	
149	Mea C.	н	н	н	н	н	н	
150		н.	н	н	н	н	н	·
151	MeQ	н	н	н	н	н	Н	•
152	Br.	н	н	Н	н	Н	н	
153	-N-Q	н	н	Н	н	H	н	
154		н	н	н	н	н	н	

[0223]

【表150】

155	YO.	н	н	н	н	н	н	
156		н	н	н	н	H	н	
157	di.	н	, H	H	н	Н	н	
158	Ġ.	н	н	н	н	н	н	
159		н	н	н	н	Н	н	
160	0~~		. н	Н	н .	Н	н	
161	Q	H	н	Н	н	н	н	
162	Q.,	н	н	H .	H	Н	н	
163	OH.	н	н	Н	Н	н	н	
164	O ₂ N OH	н	н	н	н	н	н	
165	O ₂ N OH	. н	н	н	н	н	Н	
168	ОН	н	н	н	н	н	н	

[0224]

【表151】

							表3のつづき1	4
167	_Б ССОН	H	н	н	н	н	н	
188	ТОН	н	Н	н	н	н	н	
189	NH ₂	н	н	н	н	н	н	
170	О	н	н	н	. н	н	н	
171	NH ₂	н	н	н	н	н	н	
172	→		н	н	н	H	н	
173	F _S CO OH	н	H	н	н	н	н	
174	ОМе	н	н	н	Н	н	н	
175	он	н	н	н	н	н	н	
176	OEtOH	H	н	н	н	H	н	
177	COOH	н	H	Н	н	н	н	
178	Д он	н	н	н	н	Н	н .	

[0225]

【表152】

179		н	н	н	H	Н	н	
180		н	н	н	н	н	н	
181	- 4	н	Н	н	н	H	н	
182	[] .	н	н	н	н	н	н	•
183	HN.N	н	н	н	н	н	н	
184	ONT.	H	н	н ·	н	н	н	
185	St.	н	. H	Н	н	н	н	
186	a	н	н	н	н	Н	н	
187		н	н	н	н	н	н	
188	NH.	н	н	Н	н	н	н	
189		н	н	н	н	н	н	
190	<u></u>	H.	н	Н	н	н	н	

[0226]

【表153】

191		н	н	Н -	н	н	н	
192	СІСІОН	H	н	н	Cł	н	н	
193	O ₂ N OH	. н	н	н	СІ	H	н	
194	мео	н	H	н	, c i .	н	н	
195	CI .	н	H	н	CI	н	н	
196	Br	н	н	н	CI	н	н	
197	O ₂ N	н	н	н	CI	н	н	
198	Meo	н	н	н	CI	н	н	
199	CIOH	н	н	н	CI	н	н	
200	MeN	н	Н	н	CI	н	н .	

[0227]

202

【表154】

表3のつづき17

203		н	н	н	Ci	н	Н	
204	Вг	. н	н	н	CI	н	н	
205	Q.	Н	н	н	Cl	н	н	
208	0~.	н	н	н	СІ	н	н	-
207	CIOH	H	. н.	CI	н	н	н	
208 .	CIOH	н	н	Н	OMe	н	н	
209	CI OH	н	H	н	COOMe	н	н	
210	CI OH	н	н	н	н	CI ·	, н	
211	CI CI OH	н	н	Н	н	СООМе	н	
212	CI OH	н	н	н	н	н	CI	
213	CI CI OH	н	н	н	OCF3	н	н	
214	CI OH	- н	н	COOMe	н	н	н	

[0228]

【表155】

							表3のつづ	き18
215	CIOH	н	н	н	CF3	н	н	
216	CI OH	н	Н	н	он	н	н	
217	CIOH	H .	H	н	NO2	н	н	
218	CIOH	н	н	н	F	F	н.	
219	CI CI OH	н	н	F	н	н	н	
220	CI OH	н	н	Me	н	H	н	
221	CIOH	н	н	н	CN	н	н	~
222	ОН	н	н	CI	н	н	н	
223	CI COH	н	н	н	ОМо	н	н	•
224 ·	CICH	H .	Н	н	COOMe	н	н	
225	CICOH	н	н	н	н	CI	н	
226	CI COH	н	н	н	н	COOMe	н	

[0229]

【表156】

表3のつづき19

227	СІСОН	н	н	н	н	н	Ci	
228	CI OH	H	н	н	OCF3	н	н	
 229	CI OH	н	н	COOMe	н	н	н.	
230	CI CH.	. н	н	н	CF3	н	н	
231	CI COH	н	н	H .	он	H	н	
232	CICH	н	н	н	NO2	н	. H	·
233	CIOH	Ħ	н	н	F	F	н	
234	CICOH	H	н	F	н	н	н	
235	CICH	н	н	Me	н	н	н	
236	CH. COH.	н	н	н	CN	н	н	
237	Q.	н	н	CI	н	H	н	
238	Q.	н	н	н	ОМе	Н	н	

[0230]

【表157】

			•				3000 5 5 620
239	Q.	н	н	н	СООМв	н	н
240	Q.	н	н	н	Н	CI	н
241	Q.	Н	н	н	н	COOMe	H .
242	Q.	H	н	Н	Н	н	CI
243	Q.	н	н	н	OCF3	н	н .
244	Q.	н	. н	COOMe	н	н	н .
245	Q.	н	н	н	CF3	н	н
246	Q.	н	н	н	ОН	н	н
247	Q.	н	н	н	NO2	н	Н
248	Q.	н	Ĥ	н	F	F	н
249	Q.	н	н	F	н	н	н
250	Q.	. н	н	Me	н	н	н

[0231]

【表158】

							2007 2 2 2 2 .	
251	Q.	н	н	н	CN	H	н	
252	Q	н	н	CI	н	н	н	
253	Q	н	н	н	OMe	н	н	
254	Q	н	н	н	COOMe	н	н	
255		н	н	н	н	Cl	н	
·. 258	Q	, н	н	н	н	СООМе	н	
257	Q	н	н	н	н	н	CI .	
258	Q	н	н	н	OCF3	н	н	
259	Q	н	н	COOMe	н	н	н	
260	Q	н	н	н	CF3	H	н	
261	Q	н	н	н	Ма	н	н [.]	
262	Q	н	н	н	F	н	Н	

[0232]

【表159】

263	Q	н	н	н	он	н	н	
264	Q	н	н	н	NO2	Н	н	
265	Q	. н	н	н	F	F	н	
266		н	н	F	н .	н	н	
267	Q	н.	н	Me	н .	н	н	
268	Q	Н	н	н	CN	н	н	
269	CIOH	н	н	н	н.	. н	COOMe	
270	CIOH	н	н	н	Н	F	н	
271	CI CI OH	Н	н	Н	н	н	F	
272	CI CI OH	н	Н	н	н	Me	н	
273	CI CH CH	Н	н	н	н	н	Mə	
274	CI OH	н	н	OMa	н	н	н	

[0233]

【表160】

	•							
275	CI CI OH	н	н	н	н	ОМе	н	
276	CI OH	н	н	н	H	н	ОМе	
277	CI OH	н	н	CF3	н	H	н	
278	CI OH	H	н	н	н	CF3	н	
279	CICIOH	н	н	н	н	н	CF3	
280	CIOH	н	н	он	н	н	н	
281	CI CI OH	н	н	Н	H	он	н	
282	CIOH	н	н	. H	н	Н	он	
283	CI OH	н	н	OCF3	н	н	н	
284	CI OH	н	. H	н	н	OCF3	н	
285	Ci Ci OH	Н	н	н	н	н	OCF3	
286	CI OH	н	н	NO2	н	н	н	

[0234]

【表161】

表3のつづき24

287	CIOH	H	н	н	н	NO2	Н	,
288	CI OH	н	н	. н	H	н ·	NO2	mit
· 280	CIOH	н	н	CN	н .	н	н	
290	CI OH	н	- н	н	н	CN	н	* * * * * * * * * * * * * * * * * * *
291	CIOH	н	н	н	н	н	CN	
292	CI CI OH	н	н	Br	н	н .	н	
293	CI CI OH	Н	н	н	Br	н	н	
294	CI CI OH	н	н	Н	н	Br	н	
295	CI OH	н	н	н	н	н	Br	
296	CI CI OH	. н	H	соон	н	н	н	
297	CI OH	н	н	н	соон	н	н	
298	СІОН	н	н	н	н	соон	н	

[0235]

【表162】

							表3のつ	づき
299	CIOH	н	н	н	н	н	соон	•
300	CI CI OH	н	н	NHCOM	а Н	н	н	
301	CIOH	Н	н	н	NHCOMe	н	н	
302	CI OH	н	н	Н	н	NHCOM в		
303	CI OH	н .	н	Н	н	н	NHCOMe	
304	CI CI OH	н	н	SO2NH2	2 H	н	н	
305	CIOH	н	н	н	SO2NH2	н	н	
306	CIOH	н	н	н	н	SO2NH2	н	
307	CI OH	н	н	н	н	н	SO2NH2 .	
308	CI CI OH	Н	н	Ma	Me	н	н	
309	CI CI OH	н	н	Ме	н	Me	н	
310	СІОН	н	н	н	Me	Мв	н	

[0236]

【表163】

							表3のつづき	26
311	CI OH	н	Н	F	F	н	н	
312	CIOH	H	н	F	н	, F.	н ,	
313	CIOH	Н	Н	н	F	F	н	
314	CIOH	н	н	CI	CI	н	н	-
315	CI OH	Н	н .	CI	Н	CI	н	
316	CI OH	н	H	н	CI ,	CI	н	
317	CIOH	н	н	Мө	F	н	н	
318	CIOH	н	н	Мө	CI	н	H·	
319	CI OH	н	н	Мө	он	н	н	
320	CIOH	н	Ĥ	Me	OMe	н	н	
321	CI CI OH	н	н	F	Мо	н	н	
322	СІСТОН	н	н	F	Cl	н	н	

[0237]

【表164】

				•			表3のつ	づき27
323	CI CI OH	н	н	F	ОН	н	н	
324	CI CHOH	н	н	F	OMe	н	н	٠
325	CIOH	Н	н	CI	Me	н	н	
326	СІСІОН	н	H	CI .	F	н	Н	
327	СІСІОН	н	н	CI	он	н	н	
328	CI CI OH	н .	Н	CI	OMe	н	н	
329	CICOH	н	н	н	н -	, H	COOMe	
330	CI OH	н	Н	H	н .	F	н	
331	CI OH	н	н	н	н	н .	F	
332	CI OH	н	н	н	н	Me	'н	
333	ст Сон	н	н	н	н	н	Me	
334	CIOH	H	н	ОМе	н	н	н	

[0238]

【表165】

•							2,000	
335	сі Сі	н	н	н	н	ОМо	н	
336	CI OH	н	н	H	н	н	OMe	
337	CI COH	н	н	CF3	н	н	н	
338	CI OH	 H	Н	н	н	CF3	н	
339	CI OH	н	Н	н	н	н	CF3	
340	CICOH	н	н	ОН	н	н	н	
341	а	н	Н	н _.	н	ОН	н	
342	СІСОН	н	н	н	н	Н	ОН	
343	CI CH	н	н	ocF3	н	н	н	
344	CI CH	н	Н	н	н	OCF3	н	
345	CI CH	н	н	н	н	н	OCF3	
346	CI OH	н	н	NO2	Н	н	н	•

[0239]

【表166】

							2007 2 2 2	
347	CI COH	н	н	н	Н	NO2	н	
348	CICH	н	H	Н	н	н	NO2	
349	CI COH	н	н	CN	н	н	н	
350	CICOH	н	н	н	н	CN	н	
351	CI CI CH	н	н	н	н	н	CN	
352	CI	н	н	Br	н	н	H	
353	CI OH	н	н	н	Br	н	н	
354	CI COH	н	н	н	н	Br	H'	
355	CI OH	н	н	н	н	н	Br	
356	CICH	н	н	соон	н	н	н	
357	CI OH	н	н	н	СООН	н	н	
358	CI COH	н	н	н	н	соон	н .	

[0240]

【表167】

							表3のつ	づき30
359	CI OH	н	н	н	н	н	COOH	٠
360	CIOH	н	, Н	NHCOMe	н	н	H	
361	CIOH	н	н	н	NHCOMe	н	н	•
362	CIOH	H	н	Н	н	NHCOM	e	
363	CICOH	н	н	н	Н	н	NHCOMe	
364	CIOH	н	Н	SO2NH2	н	H .	н	
365	CICOH	н	н	н	SO2NH2	н	н	
386	CI OH	н	н	н	н	SO2NH2	2 H	
367	CI OH	н	н	н	н	н	SO2NH2	
368	СПОН	н	н	Мо	Me	н	н	
369	СПОН	н	н	Me	н	Me	н	

[0241]

370

【表168】

	•		#00) > 5E0
		•	
ОН			

[0242]

【表169】

							双307.	7 7832
383	CI COH	н	Н	F	ОН	н	Н	
384	CICOH	н	н	F	OMe	н	н	
385	CI COH	н .	н	CI	Мв	н	н	
386	CI OH	н.	н	CI	F	н	н	
387	CI OH	н	н	C)	OH	н	н	
388	CI COH	н	н	, CI	ОМа	н	н	
389	Q.	н	н	н	н	н	GOOM:	•
390	Q.	н	н	н	н	F	н	•
391	Q.	н	н	н	н	н	F	
392		н	Ĥ	н	н	Ma	Н	
393	Q.	н	н	н	Н	н	Мо	
394	Q.	н	н.	OMe	н	н	Н	

[0243]

【表170】

							扱いリン	, ,
395	Q.	н	н	н	н	ОМе	н	
398	Q.	н	н	н	н	н	ОМе	
397	Q.	н	н	CF3	н	H	н	
398	Q.	н	н	H	Н	CF3	H	
399 ·	Q.	н	н	н	н	н	CF3	
400	Q.	H	н	ОН	н	н	н	
401	Q.	H	н	н	н	он	Н	
402	Q.	н	Н	н	н	н	ОН	
403	Q.,	н	н	OCF3	н	н	н	
404	Q.	н	н	Н	н	OCF3	Н	
405	Q.	н	н	н	н	н	OCF3	
408	Q.	н	н	NO2	н	н	н	

[0244]

【表171】

							表3のつづき34
407	Q.	н	н	н	н	NO2	н
408	Q.	Н	н	н	H .	н	NO2
409	Q.	н	н	CN	н	н	н
410	Q.	H /	н	н	н	CN	н
411	Q.	н	н	Н	н	н	CN
412	Q.	н	н	Br	н	н	н ,
413	Q.	н	н	н	Br	,	н
414	Q.,	н	н	H .	н	Br	н
415	Q.	н	н	H	Н	н	8ŗ
410 .	Q.	н .	н	соон	н	н	H .
417	Q.	н	н	н	COOH	Н	. н
418	Q.	н	н	н	н	соон	н

[0245]

【表172】

							,	
419	Q.	H .	н	н	H	н	СООН	
420	Q.	н	H	NHCOMe	н	н	н	
421	Q.	н	Н	н	NHCOMe	н	н	
422	Q.	H	н	H		NHCOMe		
423	Q.	H	н	н	н	н	NHCOMe	
424	Q.	· н	н	SOZNHZ	н	н	н	
425	Q.	н	н	н	SO2NH2	н	н	
426	Q.	Н	н	н	н	SO2NH2	н	
427	Q.	н	Н	н	н	H	SO2NH2	
428	Q.	н	н	Mo	·Mo	н	н	
429	Q.	н	н	Мө	н	Me	н	
430	Q.	. н	н	н	Ma	Mo	н	

[0246]

【表173】

431	Q.	Н	н	F	F	H	н	
432	Q.	н	н	F	н .	F	н	
433	Q.	н	н	н	F	F .	н	
434	Q.	н	н	CI	CI	Н	н	
435	Q.	н	н	CI	н	CI	н	
436	Q.	н	, н	н	CI .	CI	н	
437	Q.	н	н	Ме	F	н	н	
438	Q.	н	н	Мо	CI	Н	н	
439	Q.	н	н	Me	он	н	н	
440	Q.	н	н	Мө	OMe	н	Н	
441	Q.	н	• н	F	Ме	н	н	
442	Q.		н	F	CI	н	н	

[0247]

. 【表174】

	•				~		表3のつづき37
443	Q.	н	н	F	ОН	Н	н
444	Q.	н	н	F	ОМе	н	н
445	Q.	н	H	Cl	Ma	н	н
448	Q.	н	Н	Ċ	F	н	Н
447	Q.	н	Н	CI	ОН	Н	H .
448	Q.	, H	н	Cl	OMe	н	н
449	В	Н	н	CI	Н	н	н
450	ВГСОН	н	н	н	OMe	н	н .
451	ВІСОН	н	н	н	COOMe	н	н
452	Br C.	н	н	н	TH	CI	н
453	Br OH	н	н	н	н	COOMs	Н
454	B, COH	н	н	н	н	н	СІ

[0248]

【表175】

455	Br OH	н	н	н	OCF3	н	н	
456	Вг	н	н	СООМа	н	н	н	
457	Вг	H	н	н	CF3	H.	Н	
458	Вг	н	Н	н	Mo	н	н	
459	ВГОН	н	н		F	н	н	•
460	ВІ	н	н	н	ΟН	н	н	
461	Вг	н	н	н	NO2	н	н	
462	В	н	н	н	F	. F	н	
463	Вг	н	н	F,	н	н	н	
464	Вг ОН	н	н	Me	Н	Н	н	
465		н	н	н	GN	н	н	
466	MeN	н	н	CI	н	н	н	

[0249]

【表176】

							ないグランと	90
467	M eN	н	н	н	OMe	н	н	
468	M dN	н	н	н	COOMe	н	H	
469 -	M eN	н	н	н	н	CI	н	
470	M eN	н	н	н	н	COOMe	н	
471	MeN	Н	н	н	н	н	CI	
472	MeN.	H	н	н	OCF3	Н	н	
473	M eN	н	н	COOMe	H _.	н	H .	
474	M eN	н	H	н	CF3	н	н	
475	M eN	н	н	• н	M e	н	н	
476	M eN	н	Н	н	F	н	н	
477	M eN	н	н	н	ОН	н	н	
478	MeN	н	н	н	NO2	н	н	

[0250]

【表177]

							表3のつづき4	0
479	M eN	н	н	н	F	F	н	
480	M eN	н	Н	F	н	н	H	
481	MeN	н	н	Мв	H .	н	н	
4 82 °	M eN	н .	н	H	CN	H .	Н	
483	8	н	н	CI	н	н	н	
484	Q	· н	н	H	OMe	н	Н	
485	8.	н	н	н	COOMe	н	н	•
486		H	н	н	н	CI	н	
487	Q	Н	н	Н	н	СООМо	н	
488	Q	н	н	Н	н	н	CI	
489	<u>Q</u> .	н	н	н	ocf3	н	н	
490	8.	н	Н	COOMe	н	н	н	,

[0251]

【表178】

491	8	н	н	н	CF3	Н	н	
492	\$	H	н	н	Me	н	н	
493	Q	н	н	н	F	н	н	
494	2.	н	н	н	ОН	н	н	ā
495	S	Н	н	, н	NO2	н	н	•
49 8	\$2	н	н	н	F	F	.	
497	<u>Q</u> .	н	н	F	н	н	н	
498	8.	н	н	Me	Н	н	H	
499	8	н	н	н	CN	H	н	
500	CI CI OH	Н	Ме	н	н	н	н	
501	CIOH	н	Ме	н	н	н	н	
502		н	Me	н	н	н	н	

[0252]

【表179】

表3のつづき42

503		н	Ме	н.	н	н	н	
		, <i>e</i> -						
504	CI CI OH	н	н	н	Et	н	н	
505	СІСОН	H	н	н	Eŧ	H .	н	
506	Q.	Н	н	н	Et	н	н	
507	Q	н	н	н	Et	H	H	
•						•		
508	СІ	Н	H .	н	н	н	н	
509	СІ	Н	н	F	н	н	н ,	
510	CI FOH	н	н	CI	Н	Н	Н	
511	СІ ГОН	н	н	Me	н	н	н	
512	СІ	Н	н	Eŧ	н	н	н	

[0253]

【表180】

513	СІ	н	н	OMe	н	н	н	
514	СІ	н	н	OEt	н	н	н	
515	СІ	н	н	CF3	н	н	н	
516	СІ	H	н	OCF3	н	H	н.	
517	СІ	н	н	NO2	н	н	н	
518	СІ	н	н	NH2	н	н	н	
519	СІ	н	н	он	н	н	н	
520	СІ	н	н	CN	н		Н	
521	СІ	н	н.	COMe	н	н	н	
	F							

[0254]

522

523

524

【表181】

							表3のつづき44
525	СГ	н	н	н	Мө	н	н
526	СГ	Н	н	н	Eŧ	н	н
527	СІ	н	н	н	OMe	н	н.
528	СІ	н	н	н	OEt	н	Н.
629	СІ	н	H	н	CF3	н	н
530	СІ	H	н	н	ocf3	, H	н
531	СІ	· н	H	н	NO2	н	н
532	CICHOH	Н	н	н	NH2	н	н
533	СІ	н	н	н	ОН	н	н
534	СІ ГОН	н	Н	н	CN	н	Н
535	СІ	н	н	н	COMe	н	н

[0255]

【表182】

		•					ac007 5 5 5 70
537	СІ	н	н	F	F	н	н
538	СІ	Н	н	F	CI	н	H .
539	СІ	н	н	F	Мө	н	н
540	СІ	Н	н	F	Et	н	H :
541	СГ	Н	н	F	OMe	н	н
542	СІ	Н	н	F	OEt	н	н
543	СІ	н	н	F	CF3	н	н
544	СГ	H	н	F	OCF3	н	н
545 ·	СІ	н	H	CI	F	н	H
546 .	СІ	н	H.	C)	Cl	н	н
547	СІ БОН	н	н	Ci	Мө	н	н
548	СІ	н	н	CI	Et	н	н

[0256]

【表183】

表3のつづき46

549	CI	н	н	CI	OMe	н	н	
550	СІ	н	н	CI	OEt	н	н	
551 .	СІ	н	н	. C I	CF3	н	н	
552	CI	H :	н	CI	OCF3	н	Н	
553	СІ	н	H	Мв	F	н	н	
554	CI	Н	н	Me	CI	н	н	
555	CI	'n	Н	Me	Ma	н	H .	
5 56	CI CH	н	н	Мө	Et	н	н	
557	СІ	. н	н	Мө	еМО	Н	н	
558	CI CH	н	н	Mo	OEt	Н	H	
559	CICHOH	н	н	Me	CF3	н	н	
560	СІ	н	н	Мо	OCF3	н	н	

[0257]

【表184】

表3のつづき47

561	СІ	н	н	ОМе	F	н	H	
562	СІ	н	н	OMe	CI	H	Н	
563 ,	СІ	Н	H .	ОМо	Ме	н	н	
564	СІ	н	н	OMe	Et	H	Н	
565	СІ	н	н	OMe	ОМе	н	н	
586	СІ	н	н	OMe	OEt	H .	н	
587	СІ	н	н	OMe	CF3	Н	н	
. 568	СІ	н	н	ОМе	OCF3	н	н	
569	OMe OH	н	н	н.	н	н	н	
570	OMeOH	н	н	F	н	н	н	
571	OMe	H	н	CI	н	н	н	

[0258]

【表185】

表3	Ø,	5	づ	2	48	

572	OM9 OH	н	н	Me	н	H	н	
573	OMe	н	н	Et	н	н	н	
574	OMe	н	н	OMe	н	н	н	
575	OMe OH	н	н	н	F	'n H	H	•
576	OM9 OH	н	н	Н	CI	. Н	н	
577	OMe OH	H	н	н	Мо	н	н	
578	CIONE	н	н	н	Et .	н	н	
579	OMe OH	н	н	н	OMe	H 	н	
580	GI OH	н	н	F	F	н	н	
581	OMe	н	н	F	CI	н	н	
582	CION	н	н	F	Me	н	н	
583	OMe OH	н	н	F	Eŧ	н	н	

[0259]

【表186】

							表3のつづ	き49
584	OMe	н	н	F	ОМе	н	Н .	
585	OMB	н	H	CI	F	н	н.	
586	OMe	Н	н	CI	Cl	н	н	
587	OMe	н	н	CI	Ma	Н	H	
588	OMe OH	н	н	CI	Et	н	н	•
589	OMe OH	н	н	CI	OMe	н	н	
590	CIOME	н	н	Me	F	н	н	
591	OMB OH	н	Н	Ma	CI	н	Н	
592	OMe	н	Н	Me	Me	н	н .	
593	ОМе	н	н	Mo	Et	н	н	
594	OMe OH	н	н	Mo	OMe	H	н	
	OMe							

[0260]

595

【表187】

表3のつづき50

[0261]

表 4 は、 $X=-CH_2-$ 、q=0、r=0、かつ $Y=-(R^4)$ $C=C(R^5)$ - で表される化合物の好適な具体例である。

【表188】

X = -CH2-, q = 0, r = 0, Y = -(R4)C=C(R5)-

表 4	•						
cmpnd NO.4-	R1-(CH2)p	R2	R3	R4	R5	R8	R7
1	a D.	н	н	н	н	н	н
2	CIOH	н	н	н	Н	н	н
3	СІ	н	H	. H	. н	, н	- н
4	Q.	Н	Н	н	Н	н	н
5	Q.	н	н	н	н	н	н
6	CIOH	н	н	н.	OCF3	н	н
7	CI OH	н .	н	н	CI	н	н
8	CI OH	н	н	н	Ме	н	н
9	CI CI OH	н ·	н	Н	F	н	H
10	CI OH	н	, н	Me	н	н	Н.
. 11	CIOH	Н	н	н	он .	н	н

[0262]

【表189】

							表4のつづき1
12	CI CI	н	н	н	CI	н	н
13	Q.	H	н	н	CI	H	н
14 .		н	н	н	н	н	H
15	a.C.	н	н	н .	н	н	`н
16	Cl C		н	н	н	н	н
17		н	н	н	н	Н	н
18	MeO	н	н	н	н	н	н
19	Вг ОН	н	н	н	н	н	н
20 ·	BOMB	н	н	н	н	н	н :
21	Br F.	н	н	н	н	н	н
22	Br. C.	н	н	н	н	н	н
23	CI CI	н	н	н	н	н	н

[0263]

【表190】

			•				
24	M eN	н	н	н	н	н	Н
25	\$	н	н	н	н	н	н
26	Мео	н	H .	н	н	н	н
27	O ₂ N	н	. H	н	н	Н	н
28.	MeO	н	, H	. Н	н	н	н
29	Q.	н	н	н	н	H .	н
30	Q.	Н	н	н	н	н	н
31	O ~	н	H	н	н	н	н
32	CI	н	н	н	н	н	н
33	NC COH	н	H.	н	н	н	н
34	NC CI OH FaC CFa OH CI OH	н	н	н	н	н	н
35	CI CF3 OH	н	н	н	н	н	н

[0264]

【表191】

36	СІОН	н	н	н	н	н	н
37	Q.	н	Ĥ	н	٠н	н	Н
38		н	н	н	н	н	н
39	B, C.	H	н	н	н	н	н
40	FgC	н	н	н	Н	н	H
41	но С.	н	н	Ĥ	н	н	н
42	NC C	н	н	н	н	н	н
43	, S	н	н	Н	н	н	н
44	Me00C	н	н	н	н	н	н
45	NO.	н	н	н	н	н	н
46	MeO	н	н	н	н	н	н
47	·OQ.	Н	н	н	Н	н	н

[0265]

【表192】

							表4のつづき4
48	~°Q	н	н	н	н	н	н
49	Y°C.	, н	H	н	н	н	н
50	1a	, н	н	н	н	H	н
5 1	a.	н	н	н	Н	н	н '
52	00	н	H	н	н	н	н
53	QQ.	H	н	н	Н	н	н
54	THO.	н	н	. н	н	н	н
55	9	н	н	н	Н.	н	н
56	9	н	Ĥ	Н	н	н	н
57	Q.	Н	Н	н	н	н	н
58		н	н	н	н	н	н

[0266]

2 2 0

【表193】

							数4のうづき5	
60	Q.	н	н	н	н	н	Н	
61	Q.	н	н	н	н	н	н	
62		н	н	н,	н	н	н	
63	Fac	H	. н	H	н	Н	H	
64	C F	н	н	н	н	н	н	,
65	CI CI	H	н	н	н	н	н	
66	Q.	н	н	н	н	н	н	
67	F ₃ C	н	н		н	н	н	
68	F ₃ C0	н	н	н	н	Н	н	
69	MeO F.	н	н	н	н	н	н	
70	MeO F	н	н	н	н	н	н	
71	O ₂ N	н	н	н	н	н	н	

[0267]

【表194】

							数400 プラミ	• •
72	F	н	н	H.	н	н	н	
73	F ₃ CS	н	н	н	н	н	, H	
74	CI CI	н	н	н	н	Н	н	
75	F ₂ HC	н	Н	· н	н	H	н	
76	Q.F.	н	н	н	н	н	н	
77	NO ₂	н	н	н	н	н	Н	
78	Ссоон	н	н	н	н	н	H	
79	Br	н	н	н	н	н	Н	
80	<u>C.</u> .	н	н	н	н	н	н	
81	E	н	H	н	н	н	н	
82	ci Ci	н	н	н	н	н	н	
83	NC	н	н	н	н	н	н	
	102001							

【表195】

84	но	н	н	H	н	н	н	
85	Eto	н	н	Н	н	н	н	
86	O ₂ N	н	н .	н	н	н	н	
87	E) CI	H	н	н	н	н	Н	-
88	F	н	н́	н	н	н	н	
89	BI	н	H	н	н	н	н	
90	FaC F	н	н	н	`н	н	н	
91	HO Cr	н	н	н	н	:Н	н	
92	F	н	н	н	н	н	н	
93	MeO Br	н	н	н	н	н	н	
94	MeO OEt	. н	H	н	н	н	н	
95	MeO	н	н	н	н	н	н	

[0269]

【表196】

							32407 5 5 6	٠
98	MeO	н	Н	н	н	н	н	
97	O ₂ N CI	н	н	н	н	н	н	
98	MeO	н	H,	H	Н	н	н	-
99	Q.	н	н	H	н	н	н	
100		. н	н	H	Н	н	H	
101	0.0	н	H'	н	н	H .	н	
· 102	0.0	н	н	н	н	н	н	
103	MeO НО	н	н	н	н	н	н	
104	CF ₃ CI	н	Н	н	н	н	Н	
105	HO O ₂ N	н	н	н	н	н	н	
108	OMe OMe	н	н	н	н	н	н	

[0270]

【表197】

							表4のつづき9
107	EIO OE1	н	н	н	н	н	н
108	но	н	н	н	н	н	н
109	MeO OMe	H .	н	н	н	H	н
110	0,0	н	н	Н	н	Ĥ.	н
111	Med COOH	н	н	н	н.	H .	н .
112	CI NO2	н	н	н	н	н	н
113	но ОН	н	н	н	н	н	н
114	MeO.	н	Н	н	н	н	н
115	Et0	н	н	н	н	н	н
116	HOOC	н	н	н	н	H	н
117	но Оме	н	н	н	н	н	н
118	0 ₂ N	н	н	н	Н	н	н

[0271]

【表198】

							表4のつづき10
119	F ₃ C CF ₃	н	н	н	н	н	н
120	OMe NO ₂	н	н	Н	н	н	н
121	Q.	н	н	н	н	н	н
122	Men	н	н	н	н	H	н
123	OMe.	н	н	H	н	н	н
124	Q.	н	н	н	н	н	H .
125	M eN .	н	н	н	н	н	н
128		н	н	H.	H	н	н
127	Q.	н	н	H	н	н	н
128	OH OAc	н	н	н	H .	н	H
129	От	н	н	н	н	н	Н
130	NH.	н	н	н	н	н	н

[0272]

【表199】

							表4のつづき11
131	Q.	н	н	н	н	н	H ·
132	MeN	н	н	н	Н	н	н
133	G.	н	н	н ,	. H -	н	н
134	Q.	н	н	н	. н	н	н
135	OE:	H	н	н	Н	H	H
136	HN	н	н	н	н	н	н
137	M aN	н	н	н	н	н .	Н
138	Q _{Ne} .	н	н	н	н	н	`н
139	MeN	. н	н	н	н	н	н
140	MeN	H	н	н	н	н	н .
141	OMe MeN	. н	н	н	Н	н	. н
142		н	н	н	н	• н	н

[0273]

【表200】

							24 107 2	- C 1
143	CN.	н	н	н	н	н	н	
144	MeN	н	н	н	н	н	н	
145	J.	Ĥ	н	н	н	H	н	
148	Q.	Hİ	н	н	н	Н	н	
147	MeQ	н	н	н	н	н	н	
148	Q.L.	H.	н	н	н	н	н	
149	MeO.	н	н	н	н	н	н	
150	S .	н	н	н	н	н	н	
151	Mea C	н	н	н	н	н	н	
152	Br	н	H	н	н	H.	н	
153	N.C.	н	н	н	н .	н	н	
154	QQ.	н	н	н	н	н	н	

[0274]

【表201】

		·					表4のつづき13	
155	200	н	н	н	н :	Н	H	
156	CQ.	н	н	н	н.	н	н	
157	de.	н	н	н	н	н	. н	
158		н	H	н	H	н	н	
159		н	н	н	н	н	н	
160	O ~~·	н	н	н	н	H	н	
161	Q	н	н	н	н	н	н	
162	Q.	н	н	н	н	н	н	
163	г. Сон	н	н	н	н	н	. н	
184	O ₂ N OH	н	H	н	н	H	н	
165	СІСОН	н	н	н	H	н	Н	
188	C) OH	н	Н	н	н	н	н	

[0275]

【表202】

							240000
167	F OH	н	н	н	н	н	н
168	ОН	н	н	н	н	н	н
169	CI NH ₂	н	н .	H	н	н	н
170	ОН	н	н	н	н	н	н .
171	NH ₂	Н	H.	н	н	н	н
1 72	YOH.	н	н	. н	н	H .	н
173	F ₃ CO OH	н	н	н	н	Н	н
174	ОМе	н	H	н	н	н	н
175	OH OH	н	н	н	н	н	н
178	OEt OH	н	: H	н	н	н	н
177	соон	н	н	н	н	Н	н
178	JOH.	н	н	н	н	н	н

[0276]

【表203】

表4のつづき15

179		H	н	н	н	н	н	
180	\$	н	н	н	н	н	н	
181		Н	. H	н	н	н	н	
182	ζ <mark>%</mark>	н	н	н	н.	н	Н.	
183	HN N	н	н	н	н	н	н	
184		н	н	н	H .	н	н	
185	Qu.	н	H	н	н	H	н	
188	ci Do	н	н	н	н	,Н	н	
187	(s)	н	н	н	н	н	н	
188	The state of the s	н	н	н	н	н	н	
189		н	н	н	н	н	н	
190 .	Ö.	н	н	н	н	н	н	٠

[0277]

【表204】

							表4のつづき16	
191	N).	н	н	H	н	Н	н	
192	СІ	н	Н	н	CI	н	H	
193	O₂N OH	н	Н	н	Cl	н	H H	
194	MeO	н	н	н	Cl.	н	Н	
195	CI C	н	н	н	CI .	н	Н	
196	B	н	н	н	Cl	н	н .	
197	O ₂ N	н	н	н	CI	н	н	
198	MeO	н	н	н	CI	н	н	
199	MeN	н	Н	н	CI	н	H	
200	8	н	н	н	CI	н	H .	
201	Q	н	Н	н	CI	н	н	
202	Q		н	н	CI	н	н	

[0278]

【表205】

	•							
203	Br COH	н	H	н	Cl	н	н	
204		н	н .	н	Cl	H	н	
205		н	н	H	Cl	н	н	
206	CI OH	н .	н	Ci	. H	н	H	
207	CIOH	н	н .	H	OMe	H	н	
208	CI CI OH	H	. н	H	GOOMe	н	н	
209	CI OH	н	н	н	н	CI	Н	•
210	CI OH	H	н	н	н	СООМе	н	
211	CI OH	н	H	н	H .	н	Cı	
212	CI OH	н	н	COOMe	н	н	н	,
213	CI CI OH	Н	н	н	CF3	н	н	
214	CIOH	н	н	н	NO2	н	н	

[0279]

【表206】

							表4のつづき18	
215	CIOH	н	н	н	F	F	H	
216	CI OH	н	н	F	H	н	н	*
217	CIOH	H	н	н	CN CN	н	'н _	
218	СІСОН	н	н .	GI	н	н	н	
219	CI COH	н	н	н	OMe	н	н	
220	CIOH	н	н	н	COOMe	н	н .	
221	CI COH	н	н	н	H	Cl	н	
222	CI OH	н	н	н	н	COOMe	н	
223	CI	н	н	н .	Н	н	CI	
224	CI COH	н	н	н	OCF3	н	н	
225	CI COH	• н	н	COOMe	н	н	н	
226	а СТОН	н	н	н.	CF3	н	Н	

[0280]

【表207】

							32,103	
227	CIOH	н	н	н	Me	н	н	
228	CICOH	н	H.	Н	F	H·	н	5 .75
229	CICOH	н	. ∳º H	н	ОН	Н	н	
230	CIOH	н	н	н	NO2	н .	н	
231	CIOH	н	н	н	F	F	н	
232	CICOH	н	н	F	н	н	н	
233	СІСОН	н	н	Мо	н	н	н	
234	а	н	н	н	CN	н	н	
235	Q.	н	н	CI	н	Н	н	
236	Q.	н	н	н	ОМө	н	н	
237	Q.	н	н	н	GOOMe	н	н	
238		н	н	н	Н	CI	н	

[0281]

【表208】

							表4のつづき20
239	Q.	н	н	н	н	COOMe	н
240	Q.	н	н	н	H	H	C I
241	Q.	Н	н	ļН	OCF3	н	н
242	Q.	н	`н	COOMs	Н	н	н .
243	Q.	н	н	н	CF3	н	н
244	Q.	. H	н	н	Me	H .	н
245	Q.	н	н	н	F	н	н
246	Q.	H	Ή.	н	ОН	Н	н
247	Q.	н	н	н	NO2	н	н
248	Q.	н	н	н	F	F	н
249	Q.	н	н	F	н	н ,	н

[0282]

250

【表209】

表4のつづき21

251	Q.	н	н	н	CN	н	н	
252	Q	н	н	CI	Н	н	H	
253	Q	н	н.	н	OMe	Н	н	
254	Q	н	н	н (COOMe	н	н	
255	Q	н	н	, н	н	CI	н	
256	Q	н	н	н	H	COOMe	Н	
257	Q	н	н	н	н	н	CI	
258	Q	н	н	н	ÖCF3	н	H	
259	Q	н	н	COOMs	н	н	н	
260	Q	н	н	н	CF3	н	н	
261		н	н	н	Мо	н	н	
282	Q	н	н	н	F	н	. н	

[0283]

【表210】

							数4のプララ	:22
263	Q	н	н	н	он	н	н	
264	Q.	н	Н	NOZ	н	, ч	
265	Q	н	н	н '	F	F	Н	
266	Q.,	н	н	F	н	н	н	
267	Q	н	H	Me	н	н	н	
268	Q.	н	н	н	CN	н	н	•
269	CI CI OH	н	н	н	н	н	COOMe	
270	CI CI OH	н	н	н	н	F	н	
271	CIOH	н	н	н	н	н	F	
272	CIOH	н	н	н	Н .	Me	н	
273	CI OH	н	н	н	н	H	Me	
274	CIOH	н	н	ОМа	н	н	н	

[0284]

【表211】

						,	表4のつづき23	ı
275	CIOH	н	н	н	н	ОМе	н	
276	CIOH	н	Н	н	н	Н	ОМе	
277	CIOH	н	н	CF3	н	н	Н	
278	CIOH	· н	н	н	н	CF3	н	
279	CI OH	Н	н	н	н	H .	CF3	
280	CI OH	H	н	ОН	н	н	н	
281	CIOH	н	н	н	н	ОН	н	
282	CIOH	н	н	н	н	н	он .	
283	CIOH	н	н	OCF3	н	н	н	
284	CIOH	Н	Н	н	н	OOF3	н .	
285	CI OH	н	н	н	н	н	OCF3	
288	CICHOH	н	Н	NO2	н	н	н	

[0285]

【表212】

							表4のつづき24	
287	CIOH	н	н	н	н	NO2	н	
288	CIOH	н	"Н	, н	н	, н	NO2	
289	CI OH	н	н	ĊN	Ĥ	н	н	
290	CI CH OH	н	н	н	н	CN	н	
291	CIOH	н	н	-Н	н	н	CN	
292	CIOH	Н	н	Br	H .	н	н	
293	CIOH	H	н	Н	Br	н	' н	
294	CIOH	н	н	н	H	Br	н	
295	CIOH	н	н	н	н	н	Br	
298	CIOH	н	н	СООН	н	н	н	
297	CI CI OH	н	н	н	соон	н	н	
298	СІОН	Н	н	н	Н	СООН	н	

[0286]

【表213】

•		•					表4の1	つづき25
299	СІ ОН	н	н	н	. H	н	соон	
300	CIOH	н	н	NHCOMe	н	H	Н	:
301	CIOH	н	н	н	NHCOMe	Н	н	4
302	CIOH	H	н	н	н	NHCOMe		
303	СІОН	н	н	н	н	н	NHCOMe	
304	CIOH	н	н	SO2NH2	н	н	н	
305	CIOH	н	н	н	SO2NH2	Н.	н	
308	CI CI OH	н	н	н	н	SO2NH2	н	
307	CI CI OH	н	н	н	н	, н	SO2NH2	
308	CI OH	н	н	Ma	Ma	н	н	
309	CI CI OH	н	н	Me	н	Мө	н	
310	CI CI OH	н	н	н	Мв	Мa	н	

[0287]

【表214】

							表4のつづき26
311	CIOH	н	н	F	F	н	н
312	CIOH	Н·	н	F	н	F	н
313	CIOH	н	• н	н	F	F	н
314	CI OH	н	н	CI	CI	н	Н
315	CI OH	н	н	Cł	н	СІ	н
316	CI OH	н	н	н	Cl	CI	н
317	CI OH	н	н	Мв	F	н	H
318	CI OH	н	н	Ма	CI	н	н
319	CI CI OH	н	н	Мө	он	н	н
320	CI OH	н	Н	Мо	ОМе	н	н
321	CI OH CI OH	Н	н	F	Me	н	н
322	CI OH	н	н	F	CI	н	н

[0288]

【表215】

							表4のつ	づき27
323	CI OH	н	н	F	он	н	н	
324	CI OH	н	Н	F	OMa	H	н	
325	CI OH	н	н	CI	Мө	н	н	· ·
326	CIOH	н	Н	Cl	F	н	н	
327	CI OH	н	' H	CI	он	н	н	-
328	CI OH	Ĥ	н	CI	OMė	н	н	
329	CICH	н	н	н	н	н	COOM 6	
330	CI CH	н	н	н	H	F	н	
331	CI CH	н	н	н	н	н	F	
332	CI COH	н	H	н	н	еM	н ,	
333	CI COH	H	н	н	H	. н	Ме	
334	CI COH	н	. н	ОМе	н	н	н	

[0289]

【表216】

							表4の	つづき28
335	CI CI OH	н	н	н	н	OMe	н	
336	CIOH	Н	н	н	н	н `	ОМо	
337	CIOH	Н	н	CF3	н	H	н	
338	CIOH	н	н	Н	н	CF3	н	· · · .
339	CI COH	н	н	н	н	н	CF3	
340	G COH	н	н	ОН	н	н	н	
341	CI COH	Н	н	н	. н	ОН	H [,]	
342	CICH	Н	н	н	н	н	ОН	
343	CI	н	н	OCF3	н	н	н	•
344	CI CH	Н	н	н	н	OOF3	н	
345	СІ	н	н	н	н	н	OCF3	
348	а	н	н	NO2	н	н	н	-

[0290]

【表217】

					•	•	表4のつづき29	
347	CI OH	Н	н	H	н	NO2	н	
348	СІ	н	н	н	Н	н	NO2	
349	CIOH	н	H	CN	н	н	н	
ຶ 350	CI	н	н	. н	н	' CN	н	
351	GI OH	н	н.	н	н	н	CN	
352	CI OH	Н	н	Br	н	,H	н	
353	CI OH	н	н	H	Br	н	н	
354	CI OH	н	Н	н	н	Br	н	
355	CICOH	н	н	н	н	н	Br	
356	CI COH	н	н	СООН	н	н	. Н	
357	cr. L.	н	н	н	соон	н	н	
358	CI COH	н	н	н	н	соон	н	

[0291]

【表218】

表4のつづき30

[0292]

【表219】

							表4のつづき	31
371	CI OH	н	Ή	F	F	н	H 	
372	CICOH	н	н	F	H	F	Н	
373	CIOH	н	H	Н	F	F	н	
374	CITCH	н	н	CI	CI	н	н	
375	CITCH	. н	н	Cl	Ħ	CI	н	•
376	CICH	н	н	н	Cl	CI .	н	
377	CI COH	н	н	Me	F	H	н	
378	CICOH	Н	H	. Me	CI	н	н	
379	CI OH	н	н	Ma	ΟН	н	н	
380	CI COH	H	н	Me	ОМе	н	н	
381	CI COH	н	н	F	Me	н	н	
382	CI COH	н	н	F	а	н	н	

[0293]

【表220】

							表4のつづき	32
383	CI COH	н	н	F	ОН	н	н	
384	СП	н	н	F	OMe	н	н '	
385	С	., Н	н	CI	Me	н	Н	-
386	а	H	Н	CI	F	H.	н	
387	CI COH	н	Н	CI	ОН	н	H	
389 .	CICOH	н	Н	CI	OMs	H	Н	
389	Q.	н	н	н	н	Н	COOMe	
390	Q.	Н	н	н	н	, F	H	
391	Q.	н	н,	H .	н	н	F _.	
392	Q.	н	н	н	н	Me	н	
393	Q.	н	н.	н	н	н	Мө	
394	Q.	н	н	OMe	н	н	н	

[0294]

【表221】

395	Q.	н	н	н	н	ОМе	н	
396	Q.	н	 Н	н	Н	н Н	OMe	
397	Q.	н	H	CF3	Н	н	н ,	
398	Q.	н	н	н	н	CF3	н	
399	Q.	н	н	н	н,	н ·	CF3	
400		. н	н	ОН	н	н	H	
401	Q.	н	Н	н	н	ОН	н	
402	Q.	н	н	н	H	н	ΟΗ	
403	Q.	н	Н	OCF3	н	н	н	
404	Q.	Н	н	H	н	OCF3	н	
405	Q.	н	н	н	н	н	OCF3	
408	Q.	н	н	NO2	н	н	н	

[0295]

表4のつづき34

【表222]

407	Q.	н	Н	н	н	NO2	н	
408	Q.	н	н	н	Н	Н	NO2	
409	Q.	н	н	CN	н		н	
410	Q.	н	н	н	н	CN	H	
411	Q.	н	н	.	"н	H	CN	
412	Q.	H	н	Br	н	. н	н	
413	Q.	н	н	н	Br	н	н	
414	Q.	н	н	н	н	Br	H	
415	Q:	н	н	н	н	н	Br	
416	Q.	н	н	COCH	н	н	н	
417		н	Н	н	соон	н	н	
418	Q.	н	н	н	н	СООН	н	

[0296]

【表223】

表4のつづき35

419	Q.	н	н	Н	н	H	COOH	
420	Q.	Н	Н	NНСОМо	н	н.	Н	
421	Q.	· H,	н	н	NHCOMe	H	н	
422	Q.	н	н	н	н	NHCOM e	1	
423	Q.	Н	н	н	н	Н	NHCOMe	
424	Q.	H .	н	SO2NH2	н	ні	Н	
425	Q.	Н	н	н	SO2NH2	н	Н	
426	Q.	н	н	н	. н	SO2NH2	: н	
4 27	Q.	н	н	н .	н	н	SO2NH2	
428	Q.	н	н	Me	Me	н	Н	
429	Q.	н	н	Me	н	Me	н	
430	Q.	н	н	н	Me	Mo	н	

[0297]

【表224】

		•					- •	
431	Q.	н	н	F	F	н	н	
432	Q.	н	н	F	н	F	H	
433		н	н	H	F	F	н	
434	Q.	н	н	Cl	CI	н	H .	
435	Q.	н	н	Cì	н	а	н	
436	Q.	Н	н	н	Cl	Ċ	н	·
437	Q.	H	H	Мө	F	н	н	
438	Q.	н	H	Me	Gi	н	н	
439	Q.	н	н	Мө	αн	н	н	
<i>A</i> 40	Q.	н	Н	Me	ОМа	H	н	
441	Q.	н	н	F	Мө	н	н	
442	Q.	н	н	F	CI	н	н	

[0298]

【表225】

							表4のつづき37
443	Q.	н	н	F	οн	н	н
444	Q.	н	H	F	OM e	н	н
445	Q.	н	H .	CI	Me	н	н
446	Q.	Н.	. H	CI	F	. Н	н .
447	Q.	H	н	Cl	ОН	н	н
448	Q.		H	CI	OMe .	н	н
449	Вг	н	н	CI	н	н	н
450	Br	н	н	н	OMe	н	н
451	Br	н	H	н	COOMe	н	н
452	Вг СОН	Н	н	н	н	CI	н
453	Br	н	н	н	• Н	СООМе	н
454	Br OH.	н	Н	Н	н	н	а

表4のつづき38

【表226】

455	Вг ОН	н	н	H	OCF3	н	н	
456	В	н	н	COOMe	H .	н	· .	
457	Вг	н	н	н.	CF3	н	н	
458	Вг	H .	н	н	Me	н	н	
459	BrOH	н	н	н	F	н	н	
460	Вг	н	н	н	он	н .	H	
481	Br	н	н	н .	NO2	,H	H.	
462	Вг ОН	н	н	н	F	F	н	
463	Вг	н	н	F	н	н	н	
464	вг ОН	н	н	Мө	н	Н	н '	
465	Br. COH	н	н	н	CN	Н	н	
468	MeN .	н	н	CI	н	н	н	

[0300]

【表227】

夜4	のつ	つっ	2 39

467	M eN	н	н	н	OMe	н	н	
468	MeN	H	н	H	COOMe	Н	н	
469	MeN	 Н	н	н	Н	CI	н	
470	N eN	н	н	н	H .	COOMe	н	
471	M eN	н	н	н	н	н	Cl	
472	M eN	н	н	н	ocF3	н	н	
473	M eN	н	н	COOMe	н	н	н	
474	MeN	н	н	н	CF3	н	н	
475	M eN	н	н	H .	Мо	н	н	
476	MeN	H .	н	н	F	н	н	
477	M eN	н	н	н	ОН	H .	н	
478	MeN	н	н	н	NO2	н	н	

[0301]

【表228】

							表4の	つづき40
479	MeN	н	Н	н	F	F	н	
480	MeN	н	н	F	H	н	Н	. •
481	M eN.	н	н	Мо	н	н	н	· ·
482	M eN	н	н	Н	CN	н	н	
483	8.	н	н	CI	н	н	н	
484		н	н	' н	OMs	н	н	
485		, H	н	Н	GOOMe	н	н	
486		н	н	н	н,	CI	H	
487	9.	н .	н	н	н	COOMe	. н	
488	Q	н	Н	Н	н	н	CI	•
489	Q	Н	Н	н	OCF3	н	н	
490	2.	н	н	COOMe	н	н	н	

[0302]

【表229】

							表4のつづき41
491		н	Н	н	CF3	н	н
492		н	Н	н	Ma	н	H . ³
493	2	н	н	H _.	F	Н	н
494	9	н	Н	н	ОН	н	н .
495	8.	н	н	н	NO2	н	н · ·
496 [']	8	H	н	н	F	F	н
497	S	н	н	F.	н	н	н
498	\$2	н	н	Mo	н	н	н
499	8	н	Н	н	CN	н	н
500 .	CIOH	н	Me	Н	н	н	н .
501	CI CI OH	н	Me	н	н	н	н
502	Q.	н	Me	н	н	н	н

[0303]

【表230】

表4のつづき42

503	Q	Н	Me	н	н	н	н	
•							٠	
504	СІ	н	н	н	н	н	н	
505	СІ	н	н	F	H	н	н	
506	CICOH	н	н	G)	н	н	H	
507	сі Бон .	н	н	Me	H	н	н	
508	СІ	н	H	E±	н	н	н	
509	СІ	н	н	OMe	H	н	н	
610	СІ	н	н	OE1	Н	н	н	
511	СІ	н	н	CF3	н	н	н	
512	СІ	н	н	OCF3	н	н	н	
513	СІ	н	н	NO2	н	н	н	
	[0304]							

表4のつづき43

【表231】

							3E407 -7 -	/C+0
514	СІ	н	Н	NH2	н	н	н	
515	СІСОН	н	н	он	н	н	H	, .
516	СІ	н	н	CN	Н	н	н	•
517	СІ	н	н	COMe	н	н	н	
518	CITOH	н	н	COOMe	н	н	н	
519	СІ	н	н	н	F	н	H	
520	СГ	н	н	н	Cl	н	H	
521	CI CH	н	н	н	Me	н	н	
522	CI CH,	н .	н	н	Et	н	н	
523	СІ	н	н	н	OMe	н	H	
524	CI F OH	н	н	н	OEt	н	н	
525	СІ	H	н	н	CF3	н	н	

[0305]

【表232】

							表4のつづき44
526	СІ	н	Н	н	OCF3	Н	н
527	CI	н	H	н	NO2	H	н
528	СІСОН	н	Ĥ	н	NH2	н	н
529	СІ	H	н	H	он	н	н
530	СІ	н	н	н	CN	н	н
531	СГ	н	н	н	COMe	H .	н
632	СІ	н	, н	н	COOMe	н	н
533	СІСОН	н	н.	F	F	н	н
534	СІ	н	н	F	CI	н	Н
535	СІТОН	н	н [°]	F	Me	н	н .
536	СІ	H	н	F	Et	н	н
537	БОН	н	н	F	OMe	н	н

[0306]

【表233】

							表4のつづき4	5
538	СІ	н	н	F	OEt	н	Н	
539	СІ	н	н	F	CF3	н	н	
540	СІ	. н	H	·F	OCF3	н н	н	
541	СІ	н	H	CI	F	н	н	
542	СІ	н	н	Cl	CI	н.	н	
543	СІ	H .	н	CI	Mo	н	н	
544	СІ	н	н	CI	Et .	н	н	
545	СІ	н	н	CI	ОМе	н	· н	
548	СІ	н	н	Cl	OEt	н	н	
547	CI F OH	н	н	а	CF3	н	н	
548	СІ	н	н	Cl	OCF3	Н	н	
549	CICOH	Н	н	Мо	F	н	н	

[0307]

【表234】

561

[0308]

							表4のつづ	き4
550	СІСОН	н	Н	Мв	CI	н	н	
551 .	CI	н	н	Me	Me	н	• н	
652	СІСТОН	н	н	Ме	Et	н	н	
553	СІ	н	н	Me	OMe	н	н	
554	СІОН	н	н	Мө	OEt	н	н	
555	СІ	н	н	Me	CF3	н	н	
556 .	СІ	н	н	Мө	ocf3	н	н	
557	СІСІ	н	н	OMs	F	н	н	
558	СІСТОН	н	н	ОМе	CI	н	н	
559	СІ БОН	н	н	OMe	Me	н	н	
560	CI F OH	н	Н	ОМв	Et	н	н	
	Б ОН			D).	OMa	ų	н	

【表235】

表4のつづき47

[0309]

表 5 は、X=-CO-、q=0、r=0、かつY=-S-で表される化合物の 好適な具体例である。

【表236】

X = -CO-, q = 0, r = 0, Y = -S-

表 5					
cmpnd NO.5—	R1-(CH2)p	R2	R3	R8	R7
. 1	CI OH	Н	н	н	H
2	CI CI	н	н	н	H
3	CI	н	н	н	н
4	Q.	H	, н	н	H
5	Q.	н.	н	н	н
6	GI	. н	н	н	н
7	a C	н	Н	Н	н
8	a Q	н	н	н	н
9	MeQ.	н	Н	н	н .
10	MeO	н	н	н	н
11	Q	н	н	н	н

[0310]

【表237】

表5のつづき1

12	СІСОН	н	: H .	н	н		
13	вг СОН	н	н	H	н		
14	Br	, н	н	Н	н		
15	Br F.	н	н	н	н		
16	B,	н	н	н	н		
17	GI CI	н	н	. н	н		•
18	Men.	н	н	н	н	,	
19	Q	Ĥ.	. н	H	н		
20	МеО	н	н .	н	н		
21	O ₂ N	н	н	н	н		
22	Meo .	н	н	н	н		
23	Q.	н	н	н	н		

[0311]

【表238】

				表5のつづき2			
. 24	Q.	н	н	н	Н	`~	
25	O~	Н	н	н	н	٠.	
26	CI OH	H	н	H	н	•	
27	NC	н .	Н	н	н		
28	F ₃ C OH	н	н	H	н		
29	CI CF3 OH	н	н	н	H		
30	CI OH	н .	Н	н	н.		
31	Q.	н	н	· н	н		
32	50.	н	н	н	н		
33	Br	н	н	н	н		
34	F ₈ C	н	Н	н	н		
	HO						

[0312]

35

【表239】

表5のつづき3

36	NC.	н	н	Н	н	,
37	O ₂	н	н	н	н	
38	Me00C	н	н _.	н	н	
39	NO.	н	H	н	н	
40	MeO.	H	н	н	н	
41	~00.	н	Н	H .	н	
42	~°Q.	H . •	н	н	н	
43	YOU.	·H	н	H ,	н	
44	LQ.	н	н	н	Н	
45	a.	Н	н	н	н	
48	O°Q.	н	н	н	н	
47		н	н	н	H	

[0313]

【表240】

表5のつづき4

48	TIC.	н	н	н	н	
49	9.	н	н	н	н	
50	09.	. Н	н	н	Н	
51	Q.	н	н	н	.	
52	CN	н	н	н	н	
53	Q.	Н	н	н	H	
54		н	н	н	н	
55	9.	н	н	н	н	
56		н	н	H ·	н	
57	Fac	н	, н	н	н	
58		н	н	н	н	
59	cı Cı	н	н	н	н	

[0314]

【表241】

60	Q.	H	н	н	н	
61	F ₃ C	н	·. Н	Н	Н	
62	F ₃ C0	н	н	н	н	
63	MeO F	н	н	н	H	
64	O ₂ N F	H	H	н	н	
85	OgN.	H	н	H	Н	
66 .	F	н	Н	н	н	
87	F _a CS	н	н	н	н	•
68	CI CI	н	Н	Н	н	
69	F₂HC;	н	Н.	н	н.	
· 70	NO ₂	н	н	н	н	
71	NO ₂	н	н	н	н	

[0315]

【表242】

表5のつづき6

72	ССООН	н	н	н	н	
73	Br	Н	н	н	Н	
74	L.	H	н	н	H	
75	Ę.	Н	н	н	н	٠
76	CI CI	н	н	н	Н	
77	NC.	н	н	н	н	
78	но С	н	н	н	н	
79	Eto	н	н	н	н	
80	O ₂ N	н	Н	н	н	
81	CI CI	н	Н	н	H	
82	FF.	н	н	Н	н	
83	Br	н	н	н	н	

[0316]

【表243】

表5のつづき7

[0317]

【表244】

表5のつづき8

95	OroC.	н	н	н	Н
96	0.0	н	н	н́	н
97	HO	н .	н	, H	H.
98	CF ₃ CI	н	н	н _.	н
99	O ₂ N	H	н	н	н
100	OMe OMe	н	н	н	H
101	EtO	н	н '	Н	н
. 102	но	н	н	÷ ·	Н
103	Med OMe	н	н	н	н
104	0.00	н	Н	H	н
105	MeO COOH	н	н	н	н
108	CI NO2	н	н	н	н

[0318]

【表245】

表5のつづき9

107	но	н	H	н	Н
108	MeQ O	н	н	н	н
109	EtO	н	н	н	н
110	ноос	н	н	H	н
111	но	н	Н	н	Н
112	HO L	н	H .	н	H .
113	F ₃ C	н	н	н	н
114	OMe NO ₂	н	н.	н	н
115	Q.	н	н	н	н
116	M eN.	н	н	н	H
117	Q.,	н	н	н	н
118	OMe	н	н	н.	. н

[0319]

【表246】

					32	007 2 22 10
119	MeN	н ,	н	н	н	
120	QN.	н	н	Н	н	
121	OH.	H.	н	Н	н	
122	Q.	н	н	н	н	
123	Он	н	н	н	н	
124 .	SNH.	н	H	.н	н	
125	Q.	н	н	н	н	
126	M eN .	н	н	н	Н	
127	Q.	н	н .	H .	н	
128	Q.	н	н	н	н	
129	OEI.	н	н	н	н	
130	HN.	н	н	н	н	

[0320]

【表247】

					95.0
131	MeN	н	н	н	н
132	Ch.	н	н	н	н
133	MeN.	н	н	н .	н
134	MeN	н		н	н
135	MeN.	н	н	н	н
136		н	н	н	н
137		н	н .	н	н
138	MeN	н	н	н	H
139	J.	н	н	н	н
140	QL.	н	н	н	н
141	MeQ MeN	н	н	н	н
142		н	н.	. н	Н

[0321]

【表248】

					34.	0.000
143	Me O	н	н	н	н .	·
144	J.	н	н	н	н	
145	Med	н	н	н	н	
148	Br	н	н	н	н	
147	N.C.	н	н	н	. н	
148	(C).	н	н	н	н	
149	200	, н	н	н	н	
150	CI)	н	н	н	н	·
161	SIL.	н	Н	н .	н	
152	Ĉ.	н	Н	н	н	
153		Н	н	н	н	
464				u	и	

[0322]

【表249】

表5のつづき13

155		H .	н	н	н	
158	Q.	1 н →	. н	H	· H	
157	ОН	н	н	н	н	
. 158	O ₂ N OH	н	н	н	н	
159	CIOH	н	н ,	н	н	
160	Дон	Н	н	н	н	•
161	F OH	н	н	н	н	
162	ОН	н	H	Ħ	н	
163	GI NH₂	н	н	н	н	
164	CCOH.	н	Н	н	н	
165	NH₂.	н	н	н	н	
168	→ COH	н	н	н	н	

[0323]

【表250】

					表	5のつづき14
167	FaCO OH	н	н	н	н	
168	ОМе	н	Н	H	н	
169	OH	н	н	н	н	
170	OEt	H .	н	н	н	
171	COOH	н	. н	н .	н	
172	ОН	н	н	н	H .	
173		н	н	н	н	
174	\$\frac{1}{2}.	н	н	н	н	
175		н	н	н	н	
176	C.L.	н	Н	. н	н	
177		н	н	н	Н	
178	· Und	н	н	н	н	

[0324]

【表251】

				•	表5	のつづき15
179		н	Н	Н	н	
180	a Color	н .	н	н	Н	
181	L	Н	н	н ·	н	
182		Н .	н	н	н	
183	CL.	н	н	н	н	
184	C.	н	н	н	н	
185	NO.	н	н	н	н	· .
186	Ci COH	н	н	н	н	
187	O ₂ N OH	н	H	н	н	
188	MeO	н	н	н	н	
189	c ₁ .	н	н.	Н	н	
180	Br.	н	н	н	н	•

[0325]

【表252】

表5のつづき16

191	O ₂ N	н .	н	н	н
192	MeO	н	н	н	н
193	CI CI OH	н	н .	н .	н
194	MeN .	Н	н	н	н
195	8.	н	н	H	н
196	Q	н	H	н	. н
197	Q	н	Н	н	н
198	BrOH	. н	н	н	н
199	8.	н	н	н	н
200	O~	н	Н	н	н
201	CI CH OH	н	н	ĊI	н
202	CIOH	н	н	COOMe	н .

[0326]

【表253】

203	СІОН	н	н	OMe	Н	
204	CI OH	н	н	OCF3	н	
205	CIOH	н	н	CF3	н	
208	CIOH	н	н	Мо	н	
207	CIOH	н	н	F	н	
208	CIOH	, H	H	NO2	н	
209	CIOH	н	н	CN	н	
210	СІ ОН	н	н	OH .	Н	
211	a COH	н	н	н	н	
212	CIOH	н	н .	CI	н	
213	CI OH	н	н	СООМв	н	
214	CI COH	н	н	OMe	н	

[0327]

【表254】

					. 32	307 2 26 10
215	CI	н	н	OCF3	н	
218	ст	H	H ,	CF3	н	
217	CI OH	н	н	Me	н	
218	CI OH	н	н	F	н .	
219	CI OH	н	H .	NO2	H	
220	CI OH	н .	н	CN	Н	
221	CI COH.	н	н	ОН	н	
222	Q.	н	н	н	н	
, 223	Q.	н	н	CI .	н	
224		Н	н	COOMe	н	
225	Q.	н	н	OMe	н	
226	Q.	н	н	OCF3	н	

[0328]

【表255】

					•	
227	Q.	н	н	CF3	н	
228	Q.	н	н	Mə	н	
229	Q.	, н	н ,	F	Н	
230	Q.	н	н	NO2	H	
231	Q	н	Н	CN	н	
232	Q.	H	н	ОН	н	
233	Q	н	н	н	н	
234	Q	н	н	CI	н	
235	Q	н	н	COOMe	H	
236	Q.	. н	н	ОМе	н	
237	Q	н .	н	OCF3	н	
238	Q	,	н	CF3	н	

[0329]

【表256】

				•		
239	Q	н	н	Me	н	
240	Q	н	н	F	н	
241	Q	H .	н	NO2	н	
242	Q	н	н	CN	н	
243	Q	, H	н	он	H	
· 244	Вг	н	н	н .	H .	
245	Вг ОН	н	н	CI	н	
246	ВІ	н	н	СООМо	H	
247	В	н	н	ОМе	H	
248	В	н	Н	OGF3	н	
249	Br	н	н	CF3	н	
250	В	н	н	Мо	н	

[0330]

【表257】

を5のつづき21

251	Вг	н	н	F	н
252	вт ОН	н	н	NO2	н
253	вг СС	н	н	CN	Ĥ
254	В	н	н	он	н
255	M eN	н	н	н	н
258	Men	н	н	C I	н
257	M eN	н	н	COOMe	н
258	MeN	н	Н	OMo	н
259	M eN	н	н	OCF3	н
260	MeN	н	н	CF3	н
261	Men	н	н	Me	н
262	M eN	н	н	F	н

[0331]

【表258】

					表	5のつづき22
263	M eN.	н	н	NO2	н	
264	MeN	H	н	CN	н	
265	MoN .	H	Н	.OH	н	
266	8.	Н	н	н	н	·
267	Q .	н	. н	а	н	
268 ,	B.	Н	н	COOMe	н	
269	8.	н	н .	OMe	н	
270	8.	Н	н	OCF3	Н	
271	Q	н	н	CF3	н	
272	Q .	н	Н	Mo	н	
273	8.	н	н	F	н	
274	Q	н	н	NO2	н	,

[0332]

【表259】

表5のつづき23

[0333]

表 6 は、X=-CO-、q=0、r=0、かつ Y=-N (R^8) -で表される化合物の好適な具体例である。

【表260】

X = -GO-, q = 0, r = 0, Y = -N(R8)-

表 6						
cmpnd NO.6—	R1-(CH2)p	R2	R3	R6	R7	R8
1	CIOH	Н	Н	н	Н	Мө
2	a C	Н	н	н	н	Ме
3	CI CI	н	н	н	н	Ма
4	Q.	н.	н	н	н	M e
5	Q.,	н	н	Ĥ	н	. Мө
8	Ç,	н	н	н	н	Мө
7	CI C.	н	н	н	н	Мв
8	ci Ci	н	Н	н	н	Мө
g	MeO	Н	н	н	н	Мө
10	MeO	н	н	∡ H	н	Мө -
11	Q	н	н	н	Н	Me

[0334]

【表261】

12	CI OH	н	н	, н	н	Me
13	В	н	H	н	н	Me
14	B _r OMe	н	н	н	н	Me
15	Br F.	н	н	н	н	Me
16	Br	н	H	н	Н	Me
17 .	CI .	·н	н	н	н	Me
18	M eN	н	н	н	н	Me
19	2	н	н	н	, н	Мә
20	Meo	н	н	н	н	Ma
21	0 ₂ N	н	н	н	Н	Me
22	Meo	н	н	Н	Н	Ма
23		н	н	н	Н	Мэ
	[0335]					

【表262】

表	60	ת.	2	ブミ	-2

24	Q.	н	Н	. н	н	Ma
25	0~	н	н	н	н	Мо
26	CI OH	н	н	н	н	Me .
27	NC OH	н	Н	н	н	Mo
28	F ₃ C OH	н	н	н	н	Me
29	CI CF3 OH	н	н	н	H	Mo .
30	CIOH	н	н	н	н	Мо
31	Q.,	H .	н	н	н	Мо
32	5 Q.	н	н	н	н	Ме
33	Br	н	н	н	н	Мө
34	F ₃ C.	н	. н	н	н	Мө
35	но С.	н	н	н	н	, Me

[0336]

【表263】

36	NC C	н	н	н		Me
37	, S , C ,	н	н	H	н	Ме
38	Mecoc	н	н	H	н	Me
39	-N-C	н	н	н	н	Me ,
40	Mea	H	н	н	н	Мв
41	~°Q.	н	H	н	H .	Me
42	~~~	н	н	н	н	Me
43	Y°Q.	н	н	, н	H	Мө
44	10	н	н	н	н ,	Ме
45	a.	н	н	н	н	Мө
46	O°Q.	н .	н	н	н	Ма
47	QQ.	н	н	н	н	Ме

[0337]

【表264】

表6のつづき4

· 48	The contraction of the contracti	н	н	н	н	Me .
49	9	н	н	н	н	Мө
50	02.	н	н	н	н	Ме
51	Q.	н	н	н	н	Me
52	CN CN	н	. H	н	н	Me
53	Q.,	н	н	н	н	Me
64	.	н	н	н	н	Мә
55	<u>.</u>	н	н	Н	н	Mo
56	Q	н	н	н	н	Me
57	F ₃ C	· н	н	н	н	Me
58	CI F	н	н	н	н	Mc
59	CI CI	н	н	н	н	Me

[0338]

【表265】

表6のつづき5

60	Ω.	н	н	н	н	Me	
61	Fac	н	H	н	н	Me	
; 62	F ₃ CO	н	Н	H .	н	Me	
63	MeO F	н	Н	Н	н	Me	
64	O ₂ N F	Н	H	н	н .	Me	
65	O ₂ N	н	н	н	H	Ме	
. 86	F	н .	,	н	, н	Ma	
67	FaCS .	н	н	H	н	Ма	
68	CI CI.	н	н	н	н	Мө	
69	F ₂ HC	н	Н	н	н	Ме	
70	NO ₂	н	н	н	н	Me	
71	NO ₂	н	н	н	н	Мо	

[0339]

【表266】

72	COOH	н	н	н		Me
73	Br	н	н	. н	н	Me
74	d.	н	н	н	н	Me
75	5	н	н	н	н	Мв
78	CI CI.	н .	н	н	н	Me
77	NC	н	н.	н	н	Мө
78	но	н	н	н	н	Мо
79	EIO	н	н	н	н	Me
80 ·	O ₂ N	Н	н	н	н	Мо
81	CI CI	н	Н	н	н	Ме
82	F F	н	н	н	н	Ма
83	Br.	н	н	н	н	Me

[0340]

【表267】

					•	2007 2 251	
84	F ₃ C F	н	н	н	н	Мө	
85	HO	н .	н	н	н	Ме	
86		H	. н	, H	н	Ма	
87	MeO Br	н	н	н	н	Ме	
88	MeO OEt	н	н	н	н	Me .	
89	MeO	н	н	н	Н	Мө	, '
90	MeO	н	н	Н	Н	Ме	
91	O ₂ N CI	н	н	. н	н	Me ·	
92	MeO	н	Н	н	н	Мо	
93		н	н	н	н	Мө	
94		н	н	н	н	Me	

[0341]

【表268】

					妻	そ6のつづき8
95	0.0	н`	н	н .	н	Мө
96	0.0.	· н	н	н	н	Ме
97	но	н	н	н	н	Me
98	CF ₃ CI	н	н.	н	н	Ma ·
99	O ₂ N	H	н	н.	н	Me
100	OMe OMe	н	н	н	н	Ma
101	EtO	н	н	н	, н	Me
102	HO	н	н	н	н	Me •
103	MeO OMe	н	н	н	н	Мо
104	0.11.	н	н	н	н	Ме
105	MeO COOH	н	н	н	н	Me
108	NO ₂	н	H	н	н	Me

[0342]

【表269】

表6のつづき9

107	но Он	н	н	н	н	Мө	
108	Mea	н	н	н	Н	· Mə	
109	EtO	н	н	н	Н	Ме	
110	ноос	н	Н	н	н	Ma	
111	но	н	н	н	н	· Me	
112	O ₂ N HO	н	н '	н	H _.	Me	
113	F₃C CF₃	H	н	н	н	Мө	
114	OMe NO ₂	н	н	н	н	Me	
115	Q.	н	. н	н	н	Мо	
116	MeN	н	н	н	н	Ma -	
117	OMe	н	Н	н	н	Me	
118		н	, н	н	н	Me	

[0343]

【表270】

					32	007 2 22 10
119	M eN	н	н	н	н	Me .
120		н	н	н	н	Me
121	ОН	, н	н	н	н	Me
122	QAC.	н	н	Н	н	Mo
123	ОН	н	н	Н	н	Me
124	NH.	н	Н	н	н	Me
125	Q.	н	н	н	н	Me
126	M eN	н	н	н	H	Мө
127	A.	н	н	н	н	Мв
128	Q.	н	Н	н	н	Ma
129	OEI	н	н	н	н	Me
130	HN	н	н	H	н	Me

[0344]

【表271】

	•				表6	らのつづき11
131	M eN	н	н	н	н	Me
132	Me	н	Н	н	н	Me
133	MeN.	н	н '	н	н	Me .
134	MeN	н	н	н	. н	Ме
135	OMe MeN	н	H	н	Н	Ме
136		H	н	Н	н	Mo
137	QN.	н	н	н	н	Мө
138	MeN -	н	н	H	н	Me
139		н	н	н	н	Ме
140	Qr.	н		н	н	Me
141	MeN	н	н	н	н	Ma
142		н	н	н	н	Мо

[0345]

【表272】

					表(6のつづき12
143	MeO	н .	н	н	н	Me
144		H	н	н	н.	Мо
145	Mea	н	н	н	Н	Мө
146	Br	н	н	н	н	Ma
147	-N-Q	н	н	Н	н	Мө
148		н	н	н	н	Mo
149	Y ************************************	н	н	н	н	Мо
150	M.	н	н	н	н	Me
151	SI.	н	н	. н	· н	Ме
152	£.	н	н	н	н	Ma
153	CI.	н	н	н	н	Мв
154		н	н	н	н	Me

[0346]

【表273】

表6のつづき13

155		н	н	н	н	Ma
156	Q.	н	н	н	н	Mæ
157	COH	н	н	н	н	Мэ
158	O ₂ N OH	н	н	н	н	Мө
159 .	СГ	н	н	н	н	Me
160	ОН	н	Н	H ·	н	Me
161	F.COH	н	н	H	Н	Me ·
162	он .	н	н	н	н	M ø.
163	CI NH2	н	н	н	н	Мө
164	C)	н	Н	н	н	Me
165	NH ₂	н	н	н	н	Me
166	Э ОН	н	н	н	н	Мө

[0347]

【表274】

					表	6のつづき14
167	F₃CO CH.	н	н	н	н	Мө
168	OME	н	н	н	Н	Me
169	он	. н	н	н	н	Me
170	OEt OH	н	н	н.	H	Me
171	ОН	н	н	н	н	Me
172	ОН	н	н	н	H	Мө
173		н	н	н	н	M e
174	\$\tag{\tag{\tag{\tag{\tag{\tag{\tag{	н	Н	н	н	Me
175	ZN.	н	н	н	н	Мо
178	Cs.	н	н	н	н	Me
177	HN. N	н	• н	н	Н	Ме
178		н	н	н	н	Ma

[0348]

【表275】

179	Ort.	н	н	н	н	Me	
180	CI O .	н	н	н	н	Me	
181	C _s .	н.	н.	н	н	Ме	
182	()	н	н	н .	н	Me	
183	CL.	н	н	н	н	Mo	
184	C)	н	н	н	Н	Me	
185	D.	н	н	н	н	Mo	
186	CI OH .	н	н	н	н	Мө	
187	OgN OH	н	н	н	н	Me	
188	мво Он	. н	н	н	н	Me	
189	cı C.	н	н	Н	н ·	Me	
190	Br	н	н	н	н .	Me	

[0349]

【表276】

		•			~	
191	0 ₂ N	н	н	н	Н	Mọ
192	MeO	н	н	н	н	Ме
193	CIOH	н	н	н	н	Me
194	M eN	н.	н	н	н	Ме
195	. 9.	' н	H .	н	н	Me
198	Q.	н	H	н	н	Ma
197		. н	н	н	н	Ma
198	Вг	н	н	H .	н .	Me
199	8.	н	н	н	н .	Мо
200		н	н	н	H	Мв
201	CI OH	н	н	CI	н	Me
202	СІ ОН	н	н	COOMe	H	Me

[0350]

【表277】

	•				23	(00) = = [
203	CIOH	н	н	OMe		Me
204	CIOH	н	н	OCF3	н	Me
205	CI OH	н	н	CF3	Н	Мо
208	CIOH	н	н	Me	н Н	Мө
207	СІОН	н	н	F	н	Me
208	CI OH	H	н	NO2	н	Me
209	CICHOH	н	н	GN	н	Me
· 210	CIOH	н	н	он	н	Me
211	СІСТОН	н	н	н	н	Ma
212	СІСОН	н	Н	CI	Ĥ	Мө
213	CI OH	н	н	cOOM _e	н	Мо
214	CIOH	н	н	OMe	н	Me

[0351]

【表278】

					12	
215	СТОН	н	н	ocF3	н	Me
216	CI OH	н	н	CF3	н	Мө
217	CICH	н	н	Ma	н	Me
218	CI COH	н	н	F.	н	Ме
219	CI COH	н	н	NO2	н	Мо
220	CI COH	н	н	CN	Н	Мв
221	CI OH	н	н	ОН	н	Мө
222	Q.	н	н	н `	н	Мв
223	Q.	н	н	Cl	н	Мо
224	Q.	Ĥ	н	СООМе	н	, Me
225	Q.	н	н	ОМе	н	Мо
226	Q.	н	н	ocf3	н	Мө

[0352]

【表279】

					表	6のつづき19
227	Q.	н	н	CF3	н	Me ,
228	Q	Ĥ	н	Me	н	Me
229	Q.	н	Н	F	н	Мө
230	Q.	н	H .	NO2	н	Me
231	Q.	Н	H	CN	н	Me
232	Q.	H	н	он	Н	Me
233	Q	н	н	н	н	Мо
234	Q	н	н	CI	н	M●
235	Q	н	н	COOMe	н	Мө
236		н	Н	ОМе	н	Me
237	Q.	н	н	OCF3	н	Me

[0353]

【表280】

•						
239	Q	н	н	Me	н	Me
240	Q	н	н	F	н	Ме
241	Q	н	н	NO2	н	Me
242	Q	н	н	CN	н	Me
243	Q	Н	Н	ОН	н	Mo
244	Вг	н	н	н	H	Me
245	В	Н	н .	CI	н	Me
248	В	н	н	COOMe .	н	Me
247	В	н	н	ОМе	н	Me
248	Вг	н	н	ocf3	н	Ma
249	Br	н	н	CF3	н.	Me
250	Br OH	н	н	Me	н	Мэ

[0354]

【表281】

					表	6のつづき21
251	Br OH	н .	н	F	н	Me
252	В	н	н	NO2	н	Me
253	Вг	н	н	CN	Н	Me
254	В	н	н	он	н	Ме
255	M eN	H	н	н	н	Мө
256	M aN	н.	н	CI	H	Мө
257	M eN	н	н	COOMe	н	Me
258	M eN	н	н	OMe	н	Мө
259	M eN	н	н	OCF3	н	Ма
260	M eN	н	Н	CF3	н	Me
261	M eN	н	н	Me	н	Mo
262	M eN	н	н	F	н	Мэ

[0355]

- 表6のつづき22

【表282】

	-				- 32	
263	M eN	н	н	NO2	н	Mo
264	M eN	н	н	CN	н	Ме
265	M eN	н	н	он	н	Me
266	8.	, н	н	н	н	Me
267	Q .	н	н	CI	н	Me
268	8.	н	н	COOMe	н	Me
269	8.	н	. н	ОМе	H	Me
270	<u>Q</u>	н	н	OCF3	н	Me
271	<u>Q</u> .	Н	н	CF3	Н	Ma
272		н	Н	Me	н	Мэ
273	<u>\$</u> .	н	' н	F	H	Мэ
274		н	н	NO2	н	Мө

[0356]

【表283】

表6のつづき23
275 H H CN H Me
276 H H OH H Me

[0357]

表7は、X=-CO-、q=1、r=0、かつY=-(R^4) C=C(R^5) -で表される化合物の好適な具体例である。

【表284】

X = -CO-, q = 1, r = 0, Y = -(R4)C=C(R5)-

表 7			·				
cmpnd NO.7-	R1-(CH2)p	R2	R3	R4	R5	R6	R7 ·
1	CI	Н	н	н	. н	н	Н .
2 .	CI CI	н	н	H	CI	н	н
3	Q.	н	н	н	н	н	н
4	Q.	н	н	н	Cl	н	н
5	Ç.	н	н	H .	н	н	н
6	a Ch	н	н	н	н	н	н
7	CI.	н	н	н	н	н	н
8		н	н	н	н	н	н
9	MeO	н	н	н	н	н	н
10		Н	н	н	н	н	Н
11	СІ	н	н	н	н	н	н

[0358]

【表285】

	•						表7のつづき1
12	Вг	H .	н	н	н	н	н
13	Вг	н	н	н	н	н	н
14	Br F.	н	н	н	н	. н	н
15	Br	н	н	н	н	н	н
16	CICIOH	н	H .	н	H	н .	н
17	c ₁	н	н	н	' н ,	H .	н
18	MeN	н	н	H .	н	н	н
19		н	н	н	н	н	н
20	MeOOH	н	н	Ĥ	н'	н	н
21	O _E N	н	H	н	н	н	н
22	MeO	н	н	н	н	н	. н
23	8.	н	н	н	н	н	н

[0359]

【表286】

							表7のつづき2
24	Q	н	н	н	н	 H	н '
25	O~	н	н	н	н	н	н
26	CICHOH	н	н	н	н	Н	Н
27	NC OH	н	н	н	н	н	н
28	F ₃ C OH	н	н	н	н	н	н
29	CF3 OH	н	н	н	н	н	н
30	CIOH	н	н	н	н	н	н .
31	Q,	н	н	н	н	н	н
32	Q .	н	н	н	н	н	н
33	Br C.	н	н	н	н	н	н
34	F ₃ C	н	н	н	н	н	н
35	но	н	н	н	н	н	н

[0360]

表7のつづき3

【表287】

							•	
36	NC C.	. н	н	н	н	н	н	
37	0 ₂	. н	н	н	н	н	н	
38	Me00C	н	н	н	н	н	Н	
39	, NO.	н	н	н	Н	н	н	
40 -	MeO	н	н '	н	, H	н	, н	
41	~00.	н	н	н	н	н	Н	
42	~°Q	н	н	н	н	н	H	
43	YOU	н	н	н	н	н	н .	
44	10	н	н	н	н	н	н	
45		. H	Н	H	н		н	
46	O°Q.	H	н	н		н	н	
47	QQ.	н	н	н	н	н	н	

[0361]

表7のつづき4

【表288】

							•	
48		н	Н	н	Ĥ	н	н	
49	9.	н	н	н	Н	н	H .	
50		н	Н	Н	н	н	н	
5t .	Q.	н	н	н	н	н	н	
52	CN	н	н	н	н	н	Н	
53	Ç.	н	н	н	н	н	н	
54	Q .	н	н	н	н	н	н	
55		н	Н	н	н	н	н	
58		н	н	н	н	н	н	
57	Fac	н	н	н	н	н	н	
58	CI CI	н	н	н	н	н	н	
59	CI CI	н	н	н	н	н	н	

[0362]

表7のつづき5

【表289】

60	Ω.	н	н	н	н	н	н	
61	F ₃ C	н	н	н	н	н	н	
62	F ₃ CO	н	н	н	н	н	н	
63	MeO F.	н	н	н	н	н	н	
64	O ₂ N	н	Н	н	н	н	н	
65	O ₂ N	H	н	н	н	н	н	
66	F	н	н	н	н	н	Н	
67	F ₃ CS	H	н	н	н	н	н	
68	ci Ci.	н	Н	н	, н	н	н	
69	F₂HC	н	Н	н	н	н	н	٠
70	F ₂ HC	н	н	Н	н	н	н	
71	NO ₂	н	. н	н	н	н	н	

[0363]

【表290】

	•						表7のつつき6
72	ССООН	н	н	н	н	н	н
73	Br	н	н	н	н	Н	н
74	<u> </u>	н	н	, н	н	Н	н
75	F.	н	Н	н	Н	Н	н
76	CI CI	н .	н .	н	н	н	н
77	NC	н	н	н	н	н	н
78	но	н	н	н	н	н	н
79	EIO.	н	н	н	H	н	н
80	O ₂ N	н	н	н	н	Н	н
81	CI CI	н	, H	н	н	• н	н
82	CI CI	н	Н	н	н	н	н
83	Br	н	н	н	н	н	н

[0364]

【表291】

	•						表7のつづき7
84	F ₃ C F	н	н	н	н	Н	н
85	HO	Н	н	н	H .	н	н
86	F	н	н	н	н	н	н
87	MeO .	н	H e	н	н	н	н.
88	MeO OEt	н	н	н	н	н	н
89	MeQ	Н	н	н	н	н	н
90	MeO	н		н	н	. н	Н
91 [°]	O ₂ N CI	н	, н	н	Н	н	н
92	MeO .	н	H	н	н	н	Н
93	O.	. н	н	Н	н	н	н
94		н	н	н	н	н	н

[0365]

【表292】

							表7のつづき8
95	O.C.	н	н	н	H	н	н
96	0.0.	н	н	н	н	н	н
97	HO	н	н	н	н	н	н
98 ·	CF ₃ CI	н	н	н	н	Ĥ	н
.99	O ₂ N	. н	н	н	н	н	н
100	ОМе	н	н	н	Ĥ	H	н .
101	E tO O E t	н	н	.	н	н	н
102	но	н	н	н	н	н	н
103	MeO OMe	н	н	н	н	н	н
104	OMe MeQ COOH	н	н	н	н	н	н
105	MeO COOH	H .	н	н	н	н	н
108	CI NO2	н	н	н	н	н	

[0366]

【表293】

	•						表7のつづき9
107	но	н	н	н	н	н	н
108	MeO.	н	н	н	н	н	н .
109	EtO	н	н	н	н	н	н
110	ноос	н	н	н	н	н	н
111	но	н	н	н	н	H	н
112	O₂N HO	Н	н	н	н	н	н
113	F ₃ C CF ₃	н	H	н	н	, H	н
114	OMe NO ₂	н	н	н	н	н	H
115		н	н	н	н	н	н
116	MeN	н	н	н	н	н	н
117	OMe .	н	н	н	н	H	н
118	Q	н	н	н	н	н	н

[0367]

【表294】

							32,707	
119	M eN	н	н	н	н	н	н	
120	QN.	н	н	н	н	H .	н	
121	ф	н	н	Н	H	н	н	
122	QAD	н	н	н	н	н	н	
123	Он	н	н	н	н	н.	н	
124	ENH.	н	н	н	н	Н	н	
125	Q.	н	н	н	H	н	н	
126	MeN	н	н	н	Н	н	н	
. 127	Q.	н	н	н	н	н	н	
128	Q.	н	н	н	н · .	н	· н	
129	OE1	н	н	н	н	н	н	
130	AND A	н	н	н	н	н	н	

[0368]

【表295】

	•							- • • •
131	MeN	н	н	н	н	н	н	
132	CN.	н	н	н	н	н	н	
133	MeN	н	н	н	Н	н	н	
134	MeN	н	н	н	. н	н	н	
135	O Me MeN	н	н	н	н	н	н	
136		н .	H	н	н	н	н	
137		н	н	н	н	н	н	
138	MeN	н	н	н	н	н	н	
139		Н	н	н	н	н	н	
140	QL.	н	н	н	н	н	н	
141	MeQ MeN	н	н	н	н	н	н	
142	QL.	н	н	н	н	н	н	

[0369]

【表296】

							表7のつ・	づき12
143	MeO	н	н	н	н	н	н	-
144		н	н	н	н	н	н	
145	MeQ C	н	н	н	н	H	н	
146	Br	н	н	н	н	н	н	
147 -	-NQ.	H	н	н	н	н	Н	
148		. н	н	н	н	н		
149	200.	н	н	н	н	н	н	
150	CO.	н	н	Н	н	н	н	
151	JQ.	н	н	н	н	н	н	
152		н	н	н	н	Н	н	
153		н	н	н	н	н	Н	
154	O~~.	н	н	н	н	н	н	

[0370]

【表297】

表	70	D.	٥.	づ	き1	3

155	Q	н	н	н	н .	н	н .
156	Q.	н	н	н	н	н	н
157	I OH	н	н	н	н	н	н
158	O ₂ N OH	н	н	н	н	н	н
159	СІ	н	н	н	н	н	н
160	Дон	н	H	н	н	н	н
181	FCCOH.	н ,	н	н	н	н	. н
162	ОН	н	н	н	н	н	н ,
163	CI NH2	Н	н	н	н	н	н
164	CCOH.	н	н́	н	н	н	н
165	OH OH	н	н	н	н	н	н
168	₹ÇÇ.	н.	н	н	н	н	н

[0371]

【表298】

								•
167	F3CO OH	н	н	н	н	н.	н	
169	ОМе	Н	н	н	Н	н	н	
169	OH OH	н	н	н	н	н	н .	
170 <u>.</u>	OEt	н	н	н	н	н	н	
171	COOH	н	н	н	н	н	н	
· 172	Дон	н :	` H	н	н	H .	н	
173		н	н	н	н	н	н	
174	CN	н	н	H .	н	н	н	
175		н	н	н	н	Н	н	
176	LAND CONTRACTOR OF THE PARTY OF	Н	Н	н	н	н	н	
177	HN.N	н .	н	н	н	н		
178		н	н.	н	н	н	н	

[0372]

【表299】

表7のつづき15

179		н	н	н	н	н	н	
180	ci-Co	н	н	, н	н	н	Н	
181	\sqrt{s}	н	н	. н	н	,	н	
182		н	н	н	н	н	н	
183	CX.	н	н	н	н	н	н	
184	<u> </u>	н	н	н	н	н	н	
185	D.	н	н	н	н	н	н ·	
188	CI COH	н	н	н	CI	н	н	
187	O ₂ N OH	н ·	н	н	CI	н	. н	
188	Мео	н	H	н	CI	н	н	
189	ci C.	н	н	н	CI	н	н	
190	CI	н	. Н	н	CI	н	н	

[0373]

【表300】

							表7のつづき16
191	0 ₂ N	H	н	н	Cl	н	н
192	MeO	н	н	н	Cl	H	н
193	CIOH	н	н	н	CI	н	н
194	MeN.	Н	н	н	Cl	н	н
195	Q .	Н	. н	н	CI	н	н
196	Q.	н	H .	н	CI	H	н
197		. н	Н	н	GI	н	н
198	в ОН	Н .	н	н	Cl	н	н
199	Q	н	н	н	CI	н	н
200		н	н	н	CI	н	н
201	CI CI OH	н	н	CI	н	н	н .
202	CI CI OH	н	H	н	OMa	н	н

[0374]

【表301】

表7のつづき17

203	CI OH	н	н	н	COOMe	H .	н	
204	CI OH	н	н .	н	н	CI	н .	
205	CI OH	н	н	н	н	COOMe	н	
206	CIOH	н	н	н	н	Н	CI	
207	- CI OH	н	Н	н	ocf3	н	н	
208	CI OH	H .	н	GOOMe	н	н	н	
20 9	CIOH	н	н	н	CF3	н	н	
210	CIOH	н	н	н	Ме	н	н	
211	CIOH	н	н	н	F	н	н	
212	CICHOH	н	н	н	ОН	н	н	
213	CI CI OH	н	н	н	NO2	н	н	
214	CI OH	н	н	н	F	F	н	

[0375]

【表302】

表7のつづき18

215	CIOH	н	н	F	н	н	н	
216	CI OH	н	н	Me	н	н	н	
217	CI OH	н	н	н	CN	н	н	
218	CICH	н	Н	CI	н	н	н	
219	CI OH	н	н.	н	ОМө	н	н	
220	CIOH	н	н	н	COOMe	н	н	
221	CI COH	н	н	н	н	CI	н	
222	CI OH	н	н	H .	н	COOMe	н	
223	ОН	Н	н	н	н	н	CI	
224	CI COH	н	Н	н	OGF3	• н	н	
225	CI COH	н	н	COOM	ь Н	н	н	
228	CI COH	н	н	н	CF3	н	н	

[0376]

【表303】

							•	
227	СІ	н	Н	н	Мө	н	н	
228	CI COH	н	н	н	F	н	н	
229	CI OH	н	н	н	о н ՝	н	н	
230	СІ	,	Н	н	NO2	н	н	•
231	ст Сон	н	н	н	F	F,	н	
232	CI	н	н	F	н	н	н	
233	СІ	н	н	Me	н	н	Н	
234	CICH	н	н	н	CN	н	н .	
235	Q.	н	н	. G i	н	н	н	
236	Q.	н	н	н	ОМе	н	н	
237	Q.		н	н	COOMe	н	н	
238	Q.	Н	н	н	н	CI	н	

[0377]

【表304】

表7のつづき20

239	Q.	н	н	н	н	COOMe	н	
240	Q.	н	н	н	н	н	Ol	
241	Q.	н	н	н	OCF3	н	н	
242		н	н	COOMa	н	H .	н	
243	Q.	н	н	н	CF3	н	н	
244	Q.	н	н	н	Me	H	н	
245	Q.	н	н	н	F	н	н	
246	Q.	н	н	н	ОН	н	н	
247	Q.	н	н	н	NO2	н	н	
248	Q.	н	н	н	F	F	н	
249	Q.,	н	н	F	н	н.	н	
250	Q.,	н	н	Ме	н	н	н	

[0378]

【表305】

							•	
251	Q.	н	Н	н	CN	н	H .	
252	Q	н	н	Ci	н	H	н	
253	Q	н	н	н	ОМе	н	н	
254	Q	н	н	н	COOMe	H	н	
255	Q	н	H .	н	н	CI	H	
256	Q	н	н	н	н	COOMe	н	
257	Q	н	н	н	н	н	CI	
258	Q	н	н	. н	ocF3	н	н	
259	Q.	н	н	COOMe	н	н .	Н	
260	Q	н	н	н	CF3	н	н	
261	Q	н	н	н	Me	н	н	
262	Q	н	н	н	F	Н	н	

[0379]

【表306】

263	Q	н	н	н	он	н	н	
264	Q	н	н	н	NO2	H	н	
265	Q	н	н	н	F	F	H	٠
266	Q	н	н	F	н	н	н	
267	Q	н	н	Мө	н	н	н	
268	Q	н	н.	н	CN	н	н	
269	CIOH	н	н	н	н	н	COOMe	
270	CI CI OH	н	н	Н	н	F	н	
271	CIOH	н	н	н	н	н	F	
272	CI OH	н	н	н	н	Me	н	
273	CI CI OH	н	н	н	н	н	Мө	
274	CI OH	н	н	OMe	н	н	н	

[0380]

【表307】

							32/03/3	J = 20
275	CIOH	н	н	н	н	OMe	н	
276	CIOH	н	н	н .	н	H	ОМв	
277	СІСІОН	Н	н	CF3	н	Н	н	
278	CIOH	н	н	н	н	CF3	Н	
279	CICHOH	H .	н	Н	н	н	CF3	
280	CI CI OH	H	н	ОН	н	, н	н	
281	CI CI OH	н	н	н	н	ОН	н	
282	CIOH	н	Н	н	н	н	он	
283	CIOH	н	н	OCF3	н	н	н	
284	CI OH	н	H	н	н	OCF3	H ·	
285	CI OH	н	н	н	н	н	OCF3	
286	CI OH (0 3 8 1)	н	н	NO2	н	н	н	
	1							

3 3 5

[表308]

287	CIOH	н	н	н	н	NO2	н	•
288	CIOH	н	н	. н	н	н	NO2	
289	CIOH	н	н	CN	н	н	н	
290	CIOH	н	н	 Н	н	CN	н	
291	CIOH	н	н.	н	н	н	CN	•
292	CIOH	н	н	Br	н	н	н	
293	CI OH	н	н	н	Br	н	н	
294	CIOH	н	н	н	Н	Br	н	
296	CI OH	н	н	н	Н	н	8r	
296	CICIOH	н	н	соон	н	н	н	
297	CI CI OH	. Н	н	н	COOH	н	н	
298	CIOH	н	н	н	н	соон	н	

[0382]

【表309】

表7のつづき25

[0383]

【表310】

							表7のつづき	26
311	CI OH	н	н	F	F	н	н	
312	CIOH	н	Н	F	н	F	н	
313	CI OH	н	н	н	F	F	н	
314	CIOH	н	н	CI	CI	H .	н .	
315	CIOH	н	н	CI	н	CI	H .	
316	CIOH	н Н	н	н	CI	CI	н	
317	CIOH	н	н	Me	F	н	н	
318	CIOH	н	н	Me	CI	н	н	
319	CIOH	H	н	Мө	он	н	н	•
320	CI OH	н	н	Me	οМе	н	н	
321	CI OH	н	н	· F	Me	н	н	
322	CIOH	н	н	F	CI	н	н	

[0384]

【表311】

							•	
323	CI OH	н	н	F	он	Н	н	
324	CIOH	Н	н .	F	OMe	н .	н	
325	CI OH	н	н	Cl	Мө	н	н	
326	CI OH	H	н	Cl	F	Н	н	
327 ,	CIOH	н	н	Ci .	он	н	H	
328	CICHOH	н	Н	Cl	OMe	н	н	
329	CI	н	Н	н	н	н	COOMe	
330	CI OH	H	H	. н	н	F	н	
331	CI OH	н	н	н	, н	н	F	
332	CIOH	н	н	н	н	Me	н	
333	CI COH	Н	н	н	н	н	Мв	`
334	CI COH	н	н	OMe	н	н	н	

[0385]

【表312】

							表7のつ	づき
335	СІСТОН	н	н	, н	н	OMe	н	
336	CI OH	н	Н	н	н	н	OMe	
337	CICH	н	н	CF3	н	н	н	
338	CICOH	H	н	н	н	CF3	Н	
339	CI COH	н	Н	н	н	н	CF3	
340	CI COH	H	н	он	н	. н	н	
341	СІСОН	, H	н	Н	н	ОН	н	
342	CI COH	н	`H	н	н	н	ОН	
343	CICOH	н	н	OCF3	н	Н	н	
344	OH OH	н	н	Н	н	ocf3	H	
345	CI COH	н	н	н	н	н	OCF3	
	OH							

[0386]

346



【表313】

347	СІ	н	н	н	н	NO2	н
348	CIOH	н	н	н	н	н	NO2
349	сі Сі	н	н	CN	н	н	н
350	CI OH	н	Н	н	H	CN	н
351	а ССОН	н	Н	н	н	Н	CN
352	а Ст.	H .	н	Br	Н	н	н
353	СІСТОН	·H	н	н	Br	Н	н
354	CI OH	H	н	н	н	Br	н
355	сн он	н	Н	Н	н	н	Br
3 5 6	CIOH	н	Н	соон	н	н	н
357	СПСОН	н	н	Н	СООН	Н	н
358	CI COH	н	н	н	н	СООН	н

[0387]



【表314】

							表7のつづき	30
359	а	н	н	н	н	н	соон	
360	СПОН	H ,	н	NHCOME	ь Н	н	н	
381	СІСОН	н	н	н	NHCOMe	н	н	
362	СН	н	н	н	н	NНСОМе		
363	CI COH	н	н	н	н	н	NHCOMe	
364	CI	н.	н	SO2NH	2 H	н	н	
365	CI COH	Н	н	н	SO2NH2	e Hi	н	
366	CICOH	н	н	Н	н	SO2NH2	: н	
387	CIOH	Н	н	н	H .	, H	SO2NH2	
368	CI OH	Н	н	Me	Ме	н	н	
369	CI	н	н	Ms	H	Me	н	
•	ОН				10-	Ma	и	

[0388]

370

[0389]

【表316】

		•					
383	CI OH	н	н	F	он	Н	н
384	СІ	н	н	F	ОМо	н	н
3 85 .	CITTOH	н	н	CI	Ме	н ′	н
386	CI OH	. н	н	CI	F	н	H
387	CI OH	н	н	CI	он _	Н	н
388	CI OH	н́,	н	Cl	OMe	н .	н
389	Q.	н	н	н	н	н	COOMo
390	Q.	н	н	н	н	F	н
391	Q.	н	н	Н	н	н	F
392	Q.	н	Н	н	н	Мө	. н
393	Q.	н	н	н	. н	н	Ме
394	Q.	н	н	ОМә	н	н	н

[0390]

【表317】

395	Q.	H	н	н	н	OMe	н	
396	Q.	н	н	н	н	н	O M e	
397	Q.	н	н	cFa	н	н	н	
398	Q.	н	н	н	н	CF3	· H	
399	Q.	н	Н	н	H	н	CF3	
400	Q.	н	н	ОН	н	н	н	
401	Q.	н	• н•	н	н	ОН	н	
402	Q.	н	н	н	н	н	ОН	
403	Q.	н	н	ocf3	н	н	н	
404	Q.	н	Н	н	н	OCF3	н	
405	Q.	н	Ĥ	н	н	н	ocF3	
408	Q.	н	н	NOS	н	н	н	

[0391]

【表318】

•							· 32/07 2 2 C 0	•
407	Q.	н	, H	н	H .	NO2	н	
408	Q.,	• н	н	н	н	н	NO2	
409	Q.	н	н	CN	н	н	н	
410	Q.	н	н	Н	н	CN	н	
411	Q.	н	н	н	н	н	CN	
412	Q.	, н	н	Br	н	н	н	
413	Q.	н	н	н	Br	н	н	
414	Q.	н	н	• н	Н	Br	н	
415	Q.	н	н	Н	н	н	Br	
418	Q.	н	н	СООН	н	н	н	
417	Q.	н	н	.	соон	н	н	
418	Q.	н	н	н	н	СООН	н	

[0392]

【表319】

							表7のつつ	うき35
419	Q.	н	н	н	н	н	соон	
420	Q.	н	н	NHCOMe	н	н	H .	
421	Q.	н	н	н	NHCOMe	н	н	•
422	2	н	н	Н	н	NHCOMa		
423	Q.	н	н	н	н	н	NHCOMe	
424	Q.	н	н	SOZNHZ	н	н	н	
425	Q.	Н	н	н	SO2NH2	н	Н	
426	Q.	н	н	н	н	SO2NH2	: н	
427	Q.	н	н	н	н	н	SO2NH2	
. 428	Q.	н	Н	Мө	Мо	н	Н	
429	Q.	Н	н	Me	Н	Ме	н	
400		н	н	. н	Mo	₩o	н	

[0393]

【表320】

431	Q.	н	н	F .	F	Н	н	
432	Q	H .	н	F	н	F	н	
433	Q.	н .	н	н	F	F	н	
434	Q.	н	. н	CI	ĠI	н	н	
435	Q.	н	н	CI	н	Cl	н	
436	Q	н	н	н	CI	CI	н	
437	Q.	н	н	Мө	F	H	H .	
438	Q.	н	н	Ma	CI	н	н	
439	Q.,	н	н	Ме	ОН	н	н	
440	Q.	н	н	Мө	ОМв	н	н	
441	Q.	н	н	F	Me	н	н	
442	Q.	н	н	F	GI	н	н	

[0394]

【表321】

443	Q.	н	н	F	ОН	н	H .	
444	Q.	н	н	F	OMe	н	н	
445	Q.	н	Н	CI	Мо	н	н	
446	Q.	н	н	Cl	F	н	н	
447	Q.	н	H	CI	ОН	н	н	
448 .	Q.	н	н	CI	OMe	, H	н	
449	Br OH	н	н	CI	н,	н	н	
450	В	н	H	H	OMe	н	н	
451	Br OH .	н	н	н	COOMe	н	н	
452	Br OH	н	Н	н	н	CI	н	
453	В	н	H	н	н	. COOMe	н	
454	Вг	н	н	н	н	н	СІ	

[0395]

【表322】

表	7	の	つ	づ	き	38	1

455	вг Он	н	н	н	OCF3	н	н
456	вт С	н	н	COOMe	н	н	н
457	Вг	н	Н	н	CF3	Н	н
458	Вг	н	н	н	Мө	н	H .
459	Вг	н	н	н	F	н	R
460	в	н	н	н	ОН	H	н
461	Вг	н	н	н	NO2	н	н
462	вг ОН	н	н	н	F	F	н
463	Br OH	н	н	F	н	н	н
484	В	.	н	Me	н	н	н .
465	Br OH	н	н	н	CN	н	н
466	M eN	н	H	ı Ci	н	н	н

[0396]

【表323】

							•	
467	MeN	н	н	н	OMe	н	н	
468	MeN	н	н	н	COOMe	н	н	
469	M eN	н	н	н	н	CI	н	
470	M eN	н	н	н	н	COOMe	н	
471	M eN .	н	н	н	н	н	CI	
472	M eN	н	H	н	ocF3	н	н	
473	MeN.	н	н	COOMe	н	н	н	
474	MeN	н	н	н	CF3	н	н	•
475	Nen .	н	н	н	Me	н	н	
476	M eN	н	н	н	F	н	н	
477	M eN	н	н	н	ΟН	H	н	
478	MeN .	н	н	н	NO2	Н	н	

[0397]

【表324】

479	M eN J	н	н	н	F	F	н	
480	M eN	н	н	F	Н	н	н	•
481	M eN	н	н	Мо	н	Н	н :	
482	MeN	н	н	н	CN	н	н	
483	B	н	н	CI	н	н	н	
484	8	н	н	н	OMe ·	н	Н	
485	8	н	н	н	COOMe	н	H	
486	8.	, н	н .	н	, н	CI	н	
487 ·	2.	н	н	н	н	COOMe	н	
488		н	н	H	н	н	CI	
489	S. S.	H	н	н	OCF3	н	н	
490	8.	н	н	COOMe	н .	н	Н	

[0398]

【表325】

491		н	н	н	CF3	H ,	н	
492	\$.	н	н	н	Mo	н	н	
493	Q .,	H	н	н	F	н	н	
494	8.	н	H	н	ОН	н	н	
495	Q.	н	H .	н	NO2	н	н	
496	B.	H	н	н	F	F	н	
497		н	н	F	Ħ	н	н	
498	Q .	н	н	Me	н.	н	н	
499	8.	н	н	н	CN	н		
500	CI OH	н	Мө	н	н	н	Н	
501	CI OH	н	Мө	н	н	н	н	
502		н	Ме	н	н	. н	H	
	[0399]							

【表326】

表7のつづき42

503	Q	н	Me	н	н	н	Н
	·					•	
504	СІСОН	н	н	н	н	н	н .
505	СІ	н	н	F	н	н	H .
508	СІ	н	H ·	CI	н	н	н
507	CI COH	н	н	M e	н .	н	н
508	СІ	н	н	Et	н	н	, Н
509	СІ	н	н	OMe	н	н	н
510	СІ	н	н	OEt	н	н	н
511	СІ	Н	н	CF3	н	Ĥ	н
512	СІ	н	Н	OCF3	н	H	Н
513	CI	н	н	NO2	н	н	н

[0400]

【表327】

							•	
514	СІСІ	н	н	NH2	н	н	н	
515	СІ	H	н	он	н	н	н	
516	СІСІС	н	н	CN	н	н	н	
517	СІ	н	н	COMe	н	H	Н	
518	CICOH	н	H .	еМООО	н	н	Н	
. 519	СІ	н	н	н	F	н	H .	
520	CI	н	н	н	Cl	H	н	
521	СІ	н	н	Н	Me	н	Н	
522	CICOH	н	н	н	Et	н	н	
523	CI F CI	н	Ĥ	н	OMe	н	н	
524	СІ	н	н	н	OEt	н	н	
525	СГ	н	н	н	CF3	н	н	

[0401]

【表328】

表7のつづき44

526	СІ	н	н	н	OCF3	н	н
527	СІ	н	Н	н	NO2	н	н
528	СІ	н	н	н	NH2	н	н
529	СІ		н	н	он	H .	н
530	сі Е	н	н	н	GN	н	н
531	СІСОН	н	н	н	COMe	H .	н
532	СІ	H·	н	н	COOMe	н	н
533	СІ	H	н	F	F	Н	н.
534	СІ	н	н	F	CI	н	H .
535	СІ	н	н	F	Мө	H	н
536	СІ	н	н	F	Eŧ	н	н
537	СІ	н	н .	F	ОМэ	н	н

[0402]

【表329】

		-						_
538	СІ	H .	н	F	OEŧ [.]	н	н	
539	СІ	н	н ,	F	CF3	н	н	
540	СІ	н	Н	F	OCF3	н	н	
541	СІ	н	н	CI	F	н .	н	
542	СІ	н	н	Ci	CI	н	H	
543	CICHOH	н	н	CI	Me	н	н	
544	СІ	н	н	CI	Et	н	н	
545 ·	СІ	Н	н	CI	ОМо	н	н	
548	СІ	н	. н	CI	OEt	н	н	
547	СІ ГОН	Н	H	CI	CF3	H·	н	
548	CI	н	н	CI	OCF3	н	н	
549	СІ ОН	н	н	Me	F	н	н	

[0403]

【表330】

表7のつづき46

550	СІ	н	н	Me	CI	н	н
551	СІСТОН	н	н	Me	Mte ·	н	н
552	CICHOH	н	н	Me ,	Eŧ	н	н
553	СІСОН	н	н	Me	ОМе	н	н
5 <u>,</u> 54	СІ	н	н	Me	OEt	н	н
555 ′	СІ	н	н	Мө	CF3	H	н
556	СІ	н	н	Ме	OCF3	н	н
557	СІ	н	н	ОМв	F	н	Н
558	СІ	н	н	OMe	CI	H	н
559	CI F	н	н	OMs	Мә	н	н
580	CI CH	H,	н	OMe	Et	н	н
661	CICHOH	н	н	ОМе	ОМе	н	н

[0404]

【表331】

表7のつづき47

表8は、X=-CS-、q=0、r=0、かつY=- (R^4) C=C (R^5) -で表される化合物の好適な具体例である。

【表332】

X = -CS-, q = 0, r = 0, Y = -(R4)C=C(R5)-

表 8							
cmpnd NO.8-	R1-(CH2)p	R2	R3	R4	R5	R6	R7
1	CI	Н	Н	н	н	н	н
2	CI CI	Н.	н	н	CI	н	н
3	Q.	н	Н	н	н	н	н
4	Q.	н	H	н	CI	н	н
5	Ç,	, н	H	Н	н	н	н
6	cı C	н	н	н	н	н	н
. 7	CI C	н	н	н	н	н	H
8	Q	н	. н	н	н	н	н
9	MeO	н	Н	н	н	н	н
10	О С он	н .	н	н	н	н	н
11	CICOH	н	н	Н	н	н	н

[0406]

【表333】

表8のつづき1

12	Br OH	н	н	н	н	н	н	
13	Br OMe	н	н	н	н	н	н	
14	Br F	н	H .	н	н	'H	н	
15	Br	н	н	н	н	н	н	
16	CIOH	н	Н .	н	н	Ή	н	
17	G.	, н	н	н	н	н	н	
18	M eN	н	н	Н	н	н	н	
19	A .	Н	Н	, н	н	н	н .	
20	мео	н	н	н	н	н	н	
21	0 ₂ N	н	н	н	н	н	н	
. 22	Med .	н	н	н	н	н	н	
23	G.	н	н	н	н	н	н	

[0407]

【表334】

								_
24	Q	H	н	н	н	н	н	
25		អ	н	н	н	н	н	
26	СІСОН	н	н	н	н	н	н	
27	NC OH	н	н	н	н	н	н	
28	F ₃ C OH	н	н	н	н	н	н .	
29	CI CF3 OH	н	н	н	н	н .	н	-
30	СНОН	н	н	н	н	н	н	
31	Q.	. н	н	н	н	н	н	
· 32	FQ	н	н	н	н	H	н	
33	Br	н	н	н	н	н	н	
34	F ₃ C	н	н	н	н	н	н	
35	но С	н	н	н	н	н	н	

[0408]

【表335】

表8のつづき3

36	NC C	н	н	н	н	н	Н	
37	, S ,	Н	н	н	н	н	н	
38	MeOOC	н	н	н	н	Н	н	·
39	NO.	н	н	н	н	н	н	
40	MeQ	н	н	н	н	н	н	
41	~°C.	н	н	н	н	н	н	
42	~00	н ·	н	H .	н	н	н	
43	YOU.	н	н	н	н	н	н	
44	La.	н	н	н	н	н	н	
45	Oog.	н	н	н	н	н	н	
46	O°Q.	н	н	н	н	н	н	
47	QQ.	н	н	н	н	н	н	

[0409]

【表336】

表8のつづき4

48	Tho.	н	н	н	н	н	н	
49	<u>S</u> .	н	н	н	н	н .	н	
50		Ħ	н	н	н	н	н	
51	Q.	н	н	Н	н	н	н	
52	CN CN	н	н	H	н	н	н	
53	Ç.		H	н	н	н	н .	
54		н	н	н	н	н	н	
55	<u>Q</u> .	н	H	н .	н	н	н.	
56	5	н	н	н	н	Н	н	
57	F ₃ C	н	н	н	н	н	н	
58	cı F	н	н	н	н	н	н	
59	CI CI	н	н	н	н	н	н	

[0410]

【表337】

60	Ω	Н	н .	н	н	н	н	
61	F ₃ C	н	н	н	н	н	н	
62	F ₃ CO C	н	н	н	н	н	Н	
63	MeO F.	н	н	н	н	H .	H	
64	O ₂ N F	н	н	н	н	H	н	
65	O ₂ N	H	н	н	н	н	. н	
68	F	H .	н	. н	н	н	Н	
67	F ₈ CS	н	н	н	н	н	н	
68	d C	н	н	н	н	н	н	
· 69	F ₂ HC	н	н	н	н	н	н	
70	NO ₂	н	н	н	н ,	н	н	
71	CNO ₂	н	н	н	н	н	н	

[0411]

【表338】

							•	
72	ССООН	н	н	H	н	н	н	
73	Br	H	н	н	н	н	н	•
74	<u>L</u> .	н	н	н	н	н	H .	
75	F.	н	н	н	н	тн	н	
78	CI CI	н	н	H .	н	н	н .	
17	NC	н	н	н	н	н	н	
78	но	н	н	н	н	н	н	
79	Eto	Н	н	н	н	н	Н	
80	O ₂ N	н	н	н	н	н _.	н	
81	CI CI	н .		н	н	. н	н	
82		н	н	н	н	н	н	
83	Br.	н	н	н	н	н	Н.	

[0412]

【表339】

表8のつづき7 Н 86 87 89 90 91 92 93

[0413]

【表340】

95	O.O.	н	н	н	н	н	н	
96	0.0.	н	н	. н	н	н	н	
97	HO	н	н	н	н	н	н ,	
98	CF ₃ CI	н	H .	н	н	н	н	
99	HO. CO.	н	H .	н	н	н	н .	
100	OMe OMe	н	н	н	н	н	н	
101	EIO	н	н	н	н	H	н .	
102	но	н	н	Н	н	н	н	
103	MeOOMe	н	н	н	н	H	н	
104	0.0	н	н	н	Н	н	н	
105	Mea COOH	н	н	н	н	н	н	
108	CI NO2	н	н	н	н	н	н	

[0414]

【表341】

表8のつづき9

107	но	Н	н	н	н	н	н	
108	MeO C	н	н	н	н	н	н	
109	EtO	н	н	н	н	н	Н	
110	ноос	Н	н	н	н	H .	н	
111	но	н	н	н	н	н	H	
112	O ₂ N HO	н	н	н	н	н	н	
113	CF ₃	н	н	н	н	н	н	
114	OMe NO ₂	Н.	н	н	н	Н	н	
115	Q.	н	н	н	н	Н	н	
116	MeN	н	Н	н	н	н	н	
117	OMe	н	н	н	Н	н	н	
118	OMe	н	Н	н	н	н	н.	

[0415]

【表342】

							32007 2 3	
119	MeN	н	н	н	н	Н	н	
120		H.	н	н	н	н	н	
121	↓	н	H	н	н	н	н	
12 2 ·	QA.	н	н	н	н [.]	н	н	
123	Олон	н	н	H	н	н	н	
124	Nih.	н	н	н	н	н	н	
125	Q.	H	н.	н	н	н	н	
126	MeN	. н	н	Н	Ħ	н	н	
127	J	н	н	н	н	н	н	
128	Q.	н	н	н	н	н	н	
129	OEI	. н	н	н	н	Н	н	
130	HN.	н	н	н	н	н	н	

[0416]

【表343】

131	M eN	Н	н	н	н	н	н	
132	Q.	н	H	н	н	н	н	
133	MeN.	Н	н	н	н	н	н	•
134	MeN	н	H .	н	н	н	н	
135	O Me	H	н	H	н	н	н	
136	S .	н '	н	н	н	н	н	
137	N N Me	н	н	Н	н	н	н	
138 .	W GN	н	н	н	н	н	н	
139		Н	H.	н	н	н	н	
140	Q.	н	н	н	 H		н	,
141	Me Q M eN	. н	н	н	н	н	н	

[0417]

【表344】

							表8のつ	づき12
142	Q.L.	н	н	н	н	н	н	
143	MeO	н	н	н	н.	н	н	
144	S	н	н	н	н	н	н	
145	Med	н	н	н	H .	н	н	
146	Br	н	н	н	н	н	н	
147	,N.C.	н	н	н	н	н	н .	
148		н	н	н	н ′	н	н	
149	200	н	н	н	H	н	н	
150	O	н	н	н	н'	н	н	
151		н	н	н	н	н	Н	
152		н	, н	н	н	н	н	
	CII.						ч	

[0418]

153

【表345】

154	O~~	н	н	н	н	н	н
155	0	н	н	н	н	н	н
156	Q.	н	н	н	н	Н	н
157	I OH	н	н	н	н '	Ĥ	H
158	O ₂ N OH	н	н	н	н	н	н
159	CICH	н	н	Н.	н	н	н
160	ОН	н	н	н	H	н	н .
181	F OH	, н	н	н .	н	н	н .
162	, Стон Он	н	н	н	н	H .	н .
163	CI NH2	н	Н	н	н	н	н
164	COH.	. н	н	н	н	н	н
165	CXNH ₂	н	н	н	н	н	н

[0419]

【表346】

	•							
166	OH	н	, н	н	н	н	н	
167	F ₃ CO OH	н	н	н	н	н	н	
168	ОМе	н	н	н	н	н	н	
169	OH	н	Н	н	н	н	н	
170 ·	OEt	Н	н	н	н	н	н	•
171	СООН	н	н	н	H	H .	н	
172	ОН	н	н.	н	н	н	H	
173	\$\frac{1}{2}.	н	Ħ.	н	н	• н	H .	
174	(°).	н	н	н	н	н	н	
175	HN.N.	н	, н	н	н	н	Н	
176	₹ <mark>8</mark>	н	н	н	н	н	H	
177	HN.N	н	н	н	н	Н	н	

[0420]

【表347】

表8のつづき15

178	N.X.	н	н	н	н	н	н	
179 .	Ott.	H	н	н	н	н	н	
180	CI COL.	н	н	н	н	н	н.	
181	Cs.	н	н	н	Н	н	н	
182	The second	н	н	н	н	н	н	
183	Cr.	н	н	н	н	н	н	•
184	(N)	н	н	н	н	н	н	
185		н	н	н	н	н	н	
186	CI OH	н	н	н .	CI	н	н	
. 187	O ₂ N COH	н	Н	н	Ci	н	н	
188	MeO OH	н	н	н	Cì	н	н	
189	CI CI	н					н	

[0421]

【表348】

表8のつづき16 CI 180 CI н Н H H н 191 ci Н н 192 H Ci Н 193 н H H CI H . 194 H CI Н 195 H ÇI Н H н 196 н н н CI н Н 197 H CI Н 198 Н CI H 199 н Cì H н H 200 Н Н H 201

[0422]

【表349】

							32007.5	<i></i>
202	CI OH	н	н	н	ОМэ	н	н	
203	CIOH	н	н	н	COOM•	н	н	
204	СІОН	н	н	н	н	CI	н	
205	CI OH	Н	н	н	н	COOMe	н	
206	CIOH	н	H	н	н	H	Cl	
207	CIOH	н .	н	н	OCF3	н	н	
208	CI OH	н	н	COOMe	н	н	Н	
209	CI OH	н	н	н	CF3	н	н	
210	CI OH	н	н	. н	Мо	н	н	
211	СІОН	н	н.	н	F	н	н	
212	CI CI OH	н	н	н	ОН	н	н	
213	CIOH	н	н	н	NO2	н	н	

[0423]

【表350】

							表のグラン	'e 10
214	CIOH	н	н	н	F	 F	н	
215	CI CI OH	Н	н	F	н .	н	H	
216	CI OH	н	н	Me	н	. H	н .	
217	CI OH	, н	н	н	CN	н	н	
218	CHUCH	н	н	Cl	н	н	н	
219	CI COH	н	н	. н	OMe	, н	н	
220	CICH	н	Н	н	COOMe	н	н	
221	CICH	н	н	H	н .	Cl	н	
222	CIOH	Н	н	н	н	COOMe	. н	
223	СІСОН	н	н	н	н,	н	CI	
224	СІСОН	н	н	н	OCF3	н	н	
225	CIOH	н	н	COOMe	3 H	н	н	

[0424]

【表351】

		•					
228	CI OH	н	н	н	CF3	н.	н
227	CI CH.	н	н	н	Me	н	н
228	CI COH	н	н	н	F	н	н
229	CI COH	н	н	н	OH.	н	н
230	CI COH	н	н	Н	NO2	н	н
231	CI OH	н	н	н	F	F	H ·
232	CI OH	H	н	F	H , ,	н	н .
233	CICOH	н	н	Ме	н	н	Н
234	CI COH	н	н	н	CN	н	н
235	Q.	н	н	Ci	н	н	н
236	Q.	Н	н	н	OMe	н	н
237	Q.	н	н	н	COOMe	н	н

[0425]

【表352】

238	Q.	н	н	н	н	CI	н	
239	Q.	н	н	н	н	COOMs	н	
240	Q.	н	Н	н	H	н	CI	
241	Q.	н	Н	н	OCF3	н	н	
242	Q.	H	н	COOMa	H	н	н	
243	Q.	н	н	н	CF3	H .	н	
244	Q.	н	н	н	Me	н	н	
245	Q.	H	н	н	F	н	н	٠
248	Q.	н	н	н	он	н	н	
247	Q.	. н	н	н	NO2	н	н	
248	Q.	н	н	н	F	F	н	
249	Q.	н	н	F	, н	н	н	

[0426]

【表353】

250	Q.	н	н	Me	н	н	н
251	Q.	н	н	н	CN	н	н
252	Q	н	н	CI	н ,	н	H .
253	Q	н '	н	н	OMe	н	H
254		н	н.	н	COOMe	H .	'н
255	Q	н	н	н	н	Cl	н
256	Q	н	н	н	Н	COOMe	н
257	Q	Н	н	н	н	н	CI
258	Q	н	н	Н	ocf3	н	н
259	Q	н	н	COOM	з Н	н	н
260	Q.,.	н	н	н	CF3	н	н
261	Q	н	н	н	Мэ	н	H

[0427]

【表354】

262	Q	н	н	н	F	н	н
263	Q	н	н	н	ОН	н	н .
264		н	н	н	NO2	н	н
265	Q	н	н	н	F	F	н
286	Q	н	н	F	н	н	н
267	Q	н	н	Ме	н	н	н
268	Q	н	н	н	CN	н	н
269	CI OH	Н	н	н	н	н	COOMe
270	CIOH	н	н	н	н	F	н
271	CIOH	н	н	н	н	н	F .
272	CI OH	н	н	Н	Н	Мө	н
273	CI OH	н	·н	. н	н	н	Me

[0428]

【表355】

							・表8のつづき23
274	CIOH	н	н	OMe	н	н	н
275	СІ ОН	н	н	н	н	ОМь	н
276	CIOH	Н	н	н	н	н	OMa
277	CIOH	н	H .	CF3	H	н	н
278	CIOH	н	н	н	н	CF3	н .
279	CIOH	H	н	н	Н	. н	CF3
280	CIOH	н	н	он	н	н	H
281	СІОН	н	, H	н	' н	ОН	н
. 282	CIOH	Н	н	н	н	н	он
283	CI CI OH	н	Н	OCF3	н	н	н
284	CI OH	н	н	н	н	OCF3	н
285	CI OH	н	н	н	н	н	OCF3

[0429]

【表356】

							~	
286	СІ	• н	н	NO2	н	н	н	
287	CI OH	н	н	н	н	NO2	н	
288	CIOH	н	н	н	н	н.	NOS	
289	CIOH	н	H .	CN	н	н	н	
290	CIOH	Н	н	н	н	CN	н	
291	CIOH	.	н	н	H	н	GN	
292	CIOH	н	н	Br	н	н .	н	
293	CI OH	н	н	н	Br	н	н	
294	CI OH	н	н	, н,	н	Br	н	
295	CI OH	н	н	н	н	н	Br	
298	CI OH	Н	н	соон	н	н	H·	
297	CI OH	н	н	н	СООН	н	н	

[0430]

【表357】

表8のつづき25

[0431]

【表358】

310	СІ ОН	н	Н	н	Me	Me	н	
311	CI OH	н	н	F	F	н	н	
312	CIOH	Н	н	F	н	F	Н	
· 313	CI CI OH	Н	Н	н	F	F	н	
314	CI CI OH	Н	н	CI	CI	н	н	
315	CI CI OH	н	н	CI	н	CI .	H .	
318	CI OH	н	Н	н	CI	CI	н	
317	CI CI OH	н	н	Mo	F	н	н	
318	CIOH	н	н	Me	CI	н	н	

[0432]

319

· 320

321

【表359】

							ACTO > > C	
322	CIOH	н	н	F	Cl	н	н	
323	CI OH	н	н	F	он	Н	н	
324	CIOH	н	н	F	OMe	Н	н	
325	CIOH	н	н	Cl	Me	н	H	
326	СІ ОН	н	н	, CI	F	н .	н	
327	CI CI OH	н	н	CI	OH	н	H	
328	CI CI OH	н	н	CI	OMe	H	н .	
329	CICOH	Н	н	Н	н	н	COOMo	
330	CI COH	Н	H.	H	н	F	н	
331	CITOH	Н	н	н	н	н	F	
332	CI COH	н	н	н	н	Мө	н	
333	CI OH	н	н	н	н	н	Мө	

[0433]

【表360】

							•	
334	CI OH	н	н	OMe	н	н	н	
335	СН	н	н	H	н	OMe	н	
336	CI OH	н.	н	н	н .	Н	ОМе	
, 337	CICOH	н	н	CF3	н	н	н	
338	CIOH	H	н	н	н	CF3	н	
339	CI COH	н	н	н	н	H	CF3	
340	CI COH	н	н	ОН	н	н	н	
341	CI COH	. н	н	н	н	он	н	
342	СІ	н	Н,	н	н	н	он	·
343	СП	н	н	OCF3	н	н	н	
344	CI COH	н	н	н	н	ocf3	н	
345	CI OH	н	н.	н	н	н	OCF3	

[0434]

【表361】

346	CI COH	н	н	NO2	н	н	н	
347	ст Ст	н •	н	н	н	NO2	н	
. 348	CI CH	н	н	н	н	н ,	NO2	
349	СІСОН	_. н	н	CN	н	н	н	
350	CI	н	н	н	н	CN	н	
351	СІ	н .	н	н	н	н	CN	
352 _/	CICOH	н .	н	Br	н	н	н	
353	СІ	н	н	н	Br	н	н	
354	CI OH	н	Н.	н	н	Br	н	
355	CICOH	н	H	н	н	н	Br	
35 6	СПСОН	н	н	СООН	н	н	Ĥ	
357	сі СТОН	н	н	н	соон	н	н	

[0435]

【表362】

表8のつづき30

358	CI OH	н	н	н	н	COOH	н	
359	CI OH	н	н	н	н	н	COOH	
360	CI COH	H .	,H	NHCOMe	н	·н	н	
381	CI CH.	н	н	н М	(HCOMe	н	н.	
362	СІ	н	н	н	н	NHCOM=		
363	CICOH	н	н	н	н	н	NHCOMe	
364	СІ	н	н	SO2NH2	н	н	н	
365	СІСОН	н	н	н	so2NH2	: н	н	
388	CICOH	н	н	н	н	SO2NH	2 H	
367	CI	н	н	н	н	н	SO2NH2	
368	CIOH	н	н	Мв	Мэ,	н	н	
369	CI CH	н	н	Mo	н	· Me	н	

[0436]

【表363】

							表8のつづき31
370	CI	н	н	н	Ме	Mo	н
371	CI	н	н	F	F	н	н
372	СІ	_, H	н	F.	н	F	н .
373	СП	. H	н	н	F	F	н
374	а С	н	н	CI	CI	н	н
375	CI OH	н	н	CI	н	CI	н
376	СПОН	· н	н	н	CI	CI	H
377	СПСОН	н	^ì H	Me	F	н	н
378	CI COH	н	н	Mo	ÇI	н	н
379	CI COH	Н	н	Me	он	н	н
380	. CI COH	н	н	Ma	OMe	н	н
381	а	н	н	F	Me	н	н

[0437]

【表364】

								. •
382	CITOH	н	н	F	CI	н	н .	
383	CI OH	н	н	F	ОН	, H	н	
384	СІ	н	н	F	OMe	H	н	
385	СП	H .	н	CI	Me	H	н	
386	CIOH	н	Н	CI	F	н	н	•
387	Ct OH	н	н	Cl	ОН	H .	н	
388	CICOH	н	н	Cl	OMa	н	н	
389	Q.	H	н	н	н.	н	COOMe	
390	Q.	н	н	Н	Н	F	н	
391	Q.	н	H	н	н	H	F	
392	Q.	н	н	н	н	Мо	н	
393	Q.	, н	н	н	н	н	Me	

[0438]

【表365】

394	Q.	н	H .	OMe	н	н	H
395	Q.	н	н	н	н	OM ₀	н
396	Q.	н	н	н	н	н	OMo
397	Q.	н	H	CF3	н	н	н
398	Q.	н	. н	н	н	CF3	н
399	Q.	н	. н	н .	н	Н	CF3
400	Q.	н	н	он	н	н	н
401	Q.	н	н	H	н	ОН	н
402	Q.	н	н	Н	н	н	ОН
403	Q.	н	н	ocF3	н	н	н
404	. Q.	, H	н	H	· н	OCF3	н
405		н	н	н	н	н	ocf3

[0439]

【表366】

406	Q.,	Н	Н	NO2	H .	н	н	
407	Q.	н	H	Н	н	NO2	н	
408	Q.	н	н	н	н	н	NO2	
409	Q.	Н	н	CN	H	н	н	
410	Q.	н	H .	н	н	CN	н	
41 1	Q.	н	H	Н	н	н	CN	
412	Q.	н	н	Br	н	н	н	
413	Q.	H	н	Н	Br	н	н	
414	Q.	н	н	н	н	Br	н	
415	Q.	н	н	н	н	н	Br	
416	Q.	н	н	соон	н	н	н	
417	Q.	н	н	н	СООН	н	н	

[0440]

【表367】

表8のつづき35

418	Q.	н	н	н	н	соон	н	
419	Q.,	н	н	н	н	н	соон	
420	Q.	н	н	NHCOMe	н	н	н	
421	Q.	н	н	н	NHCOMe	н	H	
422	Q.	н .	Н	н	н	NHCOMe	•	
423	Q.	H .	н	н	н	н	NHCOMe	
424 .	Q	н	,	SO2NH2	н	н	н	
425	Q.	н	н	н	SO2NH2	н н	н	
426	Q.	н	н	н	н.	SO2NH	2 H	
427		н	н	Н	н	Н	SO2NH2	
428	Q.	н	н	Мо	Мө	Н	н	
429	Q.	н	н	Ma	н	Мь	н	

[0441]

【表368】

				•				
430	Q.	н	н	н	Мә	Мө	н	
431	Q.	н	н	F	F	н	н	
432	Q.	н	н	F	н	F	н .	
433	Q.	н	н	н	F	F	н	
434	Q.	н	н	Cl	OI .	н	н,	
435	Q	н	н	CI	н	CI	Н	
436	Q.	н	н	н	CI '.	Cl	н	
437	Q.	н	Н	Me	F	н	н	
438	Q.	н	H	Ме	Ci	н	н	
439	Q.	н	н	Мө	. ОН	н	н	
440	Q.	н	н	Мө	OMe	н	н	
44 1	Q.	н	н	F	Мо	н	н	

[0442]

【表369】

442	Q.	н	н	F	CI	н	н	
443	Q.	н	н	F	он	Н	Н	
444	Q.	н	Н	F	OMe	н	н	
445	Q.:	н	н	Cl '	Mə	н	н	
44 6	Q.	н	н	CI	F	н	н	
447	Q.	н	н	CI	ОН	н	н	
448	Q.	н	н	CI	ОМе	н	н	
449	Br	н	н	CI	н	н	Н	
450	В	н	н	н	ОМе	н	н	
451	В	н	Н	н	COCMe	н	н	
452	BrOH	н	н	н	н	Cl	н	
453	Вг ОН	н	н	н	н	COOMe	н	

[0443]

【表370】

							•
454	Вт ОН	н	н	н	н	н	Cl
455	Вг	н	н	Н	ocf3	н	н
456	В	н	н	GOOM•	н	н	н
457	ВГ	н	н	н	CF3	н	н
. 458	Br OH	н	н	н	Me	н	н
459	В	н	н	н	F	H .	н
460	В	н	н	н	OH	н	н
461	Вг	н	н.	н	NO2	н	н
462	В	н	н	н	F	F	н
463	В	н	н	F	н	н	Н
464	В	н	н	Мв	н	н	. н
465	Br OH	н	н	н	CN	н	н

[0444]

【表371】.

			•	•	•		表8のつづき39
466	M eN	н	H .	CI	н	н	н .
467	M eN	н .	н	н	OMe	н	н
468	M eN	н	н	н	COOMe	н	н
469	M eN	н	н	H	н	CI	н ,
470	M eN	н	н	н	н		н
471	M eN	Н	н	H	н	н	CI
472	M eN	н	н	н	ocf3	н	н
473	M eN	н	н	GOOMe	, H	н	н
474	M eN	н	Н	н	CF3	н	н
475	M eN	н	н	н	Me	н	н
476	M eN	н	H	н	F	н	н
477	M eN	н	н	н	он	н	н

[0445]

【表372】

							表8のつづき40
478	M eN	н	н	H	NO2	н	н
479	MeN	н,	Н	н	F	F	н
480	MeN.	н	н	F	н	н	н
481	M eN	н	н	. Мө	н	н	н
482	M eN	н	н	, н	CN	н .	н .
483	8.	н	H	CI	н	н	н
48 4		H	Н	н	OMe	н	н
485	8.	H	н	н	COOMe	н	н
486	8	Н	н	н	н	Cl	н
487	\$2.	н	H	н	н	СООМа	H·
488		H .	н	н	H	н	CI
489	Q	н	н	н	OCF3	н	н

[0446]

【表373】

							表8のつづき41
490	Q .	н	н	COOMe	н	н	н
491		н	н	н	CF3	н	н
492	2.	н	н	н	Me	н	H .
493	8.	H	н	н	F	H	н .
494	9	н	н	. н	он	• н	, н
495		H ,	н	н	NO2	н	н
496	5.	Н	н	н	F	F	н
497		н.	н	F	н	н	н
498	5.	н	н	Ma	Н	н	н .
499	Q	н	н	н	CN	Н	н
500	SCI OH GI OH	' H	Ме	н	н	н	н
501	ОН	н	Ме	н	н	н	н

[0447]

【表374】

	_						表8のつづき42
502	Q.,	н	Ме	н	н	н	н
503	Q	н	Ме	н	н	н	н
						•	
504	СТ	н	н	н	н	Н	н
505	СІТОН	- Н	н	F	н	н	н
506	СІ	н	н	CI	н	н	н
507	СІ	н	Н	Me	н	н	н
508	СІТОН	н	н	Et	н	н	н
509	СІ	н	н	ОМе	н	н	н
510 [°]	СІ	н	н '	OEt	н	H	н
511	СІ	н	н	CF3	н	н	н

[0448]

512

【表375】

							表8のつづき43
513	СІ	н	н	NO2	н	н	н
514	CI	н	н	NH2	н	н	н
515	СІ	н	H	он	н	н	н
518	СІТОН	н	Н	CN	н	H	н
517	сг Ст	н	н	COMe	н	н	H -
518	СІ	н.	н	COOMe	н	н	н
519	СІТОН	н	н	н	F	. H	н
520	СІ	н	н	H .	CI	н	н
521	СІ	н	н	н	Me	н	н
522	СІТОН	н	н	н	Et	н	н
523	СІ	н	н	н	OMe	н	н
524	СІ	н	н	н	OEt	н	н

[0449]

【表376】

525	СІ	н	н	н	'CF3	н	Н	
526	СІ	н	н	н	OCF3	н	н	
527	СІ	Н	н	. н	NO2	н	н	
528	СІСОН	н	н	н	NH2	н	Н	
529	СІ	н	н	H	он	н	н	
530	СІ	H .	н	н	CN	н .	н	
531	СІСОН	н	н	Н	COMe	н	н	
532	СІСОН	н	н	н	COOMe	н	н	
533	СІ	н	н	F	F	Н.	н	
534	СІ	н	H .	F	CI	н .	н	
535	СІ	н	н	F	Me	Н	н	
536	СІ	н	н	F	Et	н	н	

[0450]

【表377】

表8のつづき45

[0451]

【表378】

表8のつづき46

[0452]

【表379】

564

[0453]

本発明においては、ピペリジン化合物の薬学的に許容される酸付加体も含まれる。かかる酸として、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、炭酸等の無機酸、又はマレイン酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、フマル酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、蟻酸等の有機酸が挙げられる。

[0454]

さらに、本発明においては、例えばヨウ化1-(4-クロロベンジル)-1- メチル-4- $[{2-\text{ベンズイミダゾリル}}]$ アミノメチル] ピペリジニウム等の、環状アミン化合物の C_1 $\sim C_6$ アルキル付加体も含まれる。 C_1 $\sim C_6$ アルキル付加体のアルキル基としては、例えば、メチル、エチル、n- プロピル、n- ブチル、n- ペンチル、n- のからからない。n- のからない。n- の

[0455]

本発明の、式(I)で表わされる化合物は、光学活性炭素を含むことができる ため、ラセミ体及び可能なすべての光学活性体も含まれる。

[0456]

式 (I) で表される化合物の R^3 が水素の場合、式 (I) で表される構造は、下記式 (II) で表される構造と区別することはできず、同一の化合物である。従って本発明は、 R^3 が水素の場合には、式 (I) と式 (II) の両方の構造を含む。

[0457]

【化3】

式(I)で表される化合物は、以下に示す一般的製造法のいずれかにより製造 可能である。

[0458]

〈製造法1〉

式(III)

【化4】

$$\begin{array}{c|c}
R^3N \cdot X - (CH_2)_q & Y \\
N \cdot N - (CH_2)_r & R^7
\end{array}$$
(III)

 $(R^2, R^3, X, q, r, Y, R^6$ 及び R^7 は、式(I)においてそれぞれ定義されたものと同様である)

で表される化合物1当量を、0.1-10当量の下記式(IV)

【化5】

$$R^1$$
-(CH₂)_p-Z (IV)

 $(R^1$ 及びpは、式 (I) においてそれぞれ定義されたものと同様である。Zは ハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ基又はアリールスルホニルオキシ基を表す。)

で表されるアルキル化試薬で、溶媒の非存在下又は存在下で処理することによって、式(I)で表される化合物を製造する。

[0459]

この製造法1の反応は、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム 等の無機塩を含む塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン及びピリジン等のアミン類、又は(ピペリジノメチル)ポリスチレン、(モルホリノメチル)ポリスチレン、(ジエチルアミノメチル)ポリスチレン、ポリ(4ービニルピリジン)等の高分子支持塩基を用いることによって円滑に実行することができる。

[0460]

この製造法1の反応は、ヨウ化カリウムやヨウ化ナトリウム等のヨウ化物を添加することによって促進される場合がある。

[0.461]

〈製造法 2 >

下記式V

[化6]

$$R^{1}$$
-(CH₂)_{p-1}-CHO (V)

 $(R^1$ 及びpは、式 (I) においてそれぞれ定義されたものと同様である。) で表されるアルデヒドの1 当量を、式 (III) で表される化合物の0.1-1 0 当量で、溶媒の非存在下又は存在下に処理することによって、式 (I) で表さ

れる化合物を製造する。

[0462]

この製造法2の反応は、一般に還元的アミノ化反応と呼ばれるが、この反応条件はパラジウム、白金、ニッケル、若しくはロジウム等の金属を含む触媒、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、若しくは水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム等の水素化物複合体、ボランによる接触水素化、又は電解還元等によって反応させてもよい。

[0463]

〈製造法3〉

式 (VI)

【化7】

$$\begin{array}{c|c}
R^3N \cdot X - (CH_2)_q & NH_2 \\
N - (CH_2)_r & NV - (CH_2)_r
\end{array}$$
(VI)

 $(R^1, p, R^2, R^3, X, q$ 及びrは、式(I)において定義されたものと同様である。)

で表される化合物の1等量を、0.1-10当量のカルボン酸又はその反応活性 誘導体と溶媒の非存在下又は存在下に処理することによって、式(I)で表され る化合物を製造する。

[0464]

カルボン酸の反応活性誘導体には、有機合成化学で通常使用される反応性の高いカルボン酸誘導体、例えば、酸ハロゲン化物、酸無水物、混合無水物が含まれる。

[0465]

製造法3の反応は、適当量のモレキュラーシーブ等の脱水剤、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、N-エチル-N'ー(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (EDCI又はWSC)、カルボジイミダゾール (CDI)、N-ヒドロキシスクシンイミド (HOSu)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT)、ベンゾトリアゾールー1ーイルオキシトリス (ピロリジノ)

[0466]

また、製造法3の反応は、製造法1に示す塩基を用いることによって円滑に実 行できる。

[0467]

〈製造法4〉

下記式(VII)

【化8】

$$\begin{array}{c|c}
R^{3}N^{\cdot X-(CH_{2})_{q}} & COOH \\
N & N-(CH_{2})_{r}
\end{array}$$
(VII)

 $(R^1, p, R^2, R^3, X, q$ 及びrは、式(I)において定義されたものと同様である。)

で表せる化合物の1等量を、0.1-10当量のアミンと溶媒の非存在下又は存在下に処理することによって、式(I)で表される化合物を製造する。

[0468]

製造法4の反応は、製造法3で使用したものと同じ脱水剤、縮合剤又は塩基の 適当量を用いることによって、円滑に進行することができる。

[0469]

もし、製造法1-4のそれぞれに使用される基質が、各反応条件において反応

する、又は有機合成化学において一般に反応に悪影響を与えると考えられる置換基を含んでいる場合には、その官能基を既知の適当な保護基で保護し、その後、 該製造法の反応と既知の工程を用いて脱保護を行い、式(I)で表す化合物を得 てもよい。

[0470]

さらに本発明の化合物は、アルキル化、アシル化、還元等の有機合成化学において通常使用される既知の反応を用いて、製造法1~4によって製造される化合物の置換基(単数又は複数)をさらに変換することによって製造してもよい。

[0471]

製造法1~4のそれぞれにおいて、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチル等のエステル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、又はメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類を反応のために用いてもよい。

[0472]

製造法 $1\sim 4$ のいずれにおいても、反応温度は-7.8 $\mathbb{C}\sim +1.50$ \mathbb{C} の範囲であり、好ましくは0 $\mathbb{C}\sim 100$ \mathbb{C} である。反応完了後、濃縮、ろ過、抽出、固相抽出、再結晶、クロマトグラフィー等の通常の分離又は精製操作を用いて、式(\mathbb{I})で表されるピペリジン誘導体を単離することができる。これら式(\mathbb{I})で表されるピペリジン誘導体は、通常の方法によって薬学的に許容される酸付加体又は $\mathbb{C}_1-\mathbb{C}_6$ アルキル付加体に変換することができる。

[0473]

式(I)で表わされる化合物、その薬学的に許容される酸付加体、又は、その薬学的に許容される $C_1 \sim C_6$ アルキル付加体は、その治療有効量を製薬学的に許容される担体及び/又は希釈剤とともに医薬組成物とすることによって、本発明のエオタキシン等のCCR3のリガンドが標的細胞上のCCR3に結合することを阻害する医薬、あるいはエオタキシン等のCCR3のリガンドの標的細胞への生理的作用を阻害する作用をもつ医薬、さらには、CCR3が関与すると考えら

れる疾患の治療薬及び/又は予防薬とすることができる。すなわち式(I)で表わされるピペリジン誘導体、その薬学的に許容される酸付加塩体、又は、その薬学的に許容される $C_1 \sim C_6$ アルキル付加体は、経口的に、あるいは、静脈内、皮下、筋肉内、経皮、又は、直腸内等非経口的に投与することができる。

[0474]

経口投与の剤形としては、例えば錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤、 カプセル剤等が挙げられる。

[0475]

錠剤の形態にするには、例えば乳糖、デンプン、又は結晶セルロース等の賦形 剤、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、又はポリビニルピロリド ン等の結合剤、及びアルギン酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、又はラウリル 硫酸ナトリウム等の崩壊剤等を用いて、通常の方法により成形することができる

[0476]

丸剤、散剤、顆粒剤も、錠剤と同様の賦形剤等を用いて通常の方法によって成形されることができる。液剤、懸濁剤は、例えばトリカプリリン、トリアセチン等のグリセリンエステル類、エタノール等のアルコール類等を用いて通常の方法によって成形される。カプセル剤は、顆粒剤、散剤、あるいは液剤等をゼラチン等のカプセルに充填することによって成形される。

[0477]

皮下、筋肉内、静脈内投与の剤型としては、水性あるいは非水性溶液剤等の形態にある注射剤がある。水性溶液剤は、例えば生理食塩水等が用いられる。非水性溶液剤は、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油、オレイン酸エチル等が用いられ、これらに必要に応じて防腐剤、安定剤等が添加される。注射剤は、バクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合の処置を適宜行うことによって無菌化される。

[0478]

経皮投与の剤型としては、例えば軟膏剤、クリーム剤等が挙げられ、軟膏剤は 、ヒマシ油、オリーブ油等の油脂類又はワセリン等を用いて、クリーム剤は、脂 肪油又はジエチレングリコールやソルビタンモノ脂肪酸エステル等の乳化剤を用いて通常の方法によって成形される。

[0479]

直腸内投与のためには、ゼラチンソフトカプセル等の通常の座剤が用いられる

[0480]

本発明のピペリジン誘導体、その薬学的に許容される酸付加体、又は、その薬学的に許容される $C_1\sim C_6$ アルキル付加体の投与量は、疾患の種類、投与経路、患者の年齢と性別、及び、疾患の程度等によって異なるが、通常成人一人当たり $1\sim500$ mg/日である。

[0481]

【実施例】

本発明を以下の実施例に基づいて具体的に説明する。しかしながら、本発明はこれら実施例によって限定されるものではない。この実施例における化合物番号は、表に好適な具体例として挙げた化合物に付けられたものを表す。実施例番号とその実施例で製造される化合物の化合物番号は同一である。

[0482]

[参考例1-1-1]

C-[1-(3, 4-ジクロローベンジル)ーピペリジン-4-イル]ーメチル アミンの合成

4-アミノメチルーピペリジン(10g)をアセトニトリル(250m1)に溶かし、室温で3,4ージクロローベンジルクロリド(5.8g)と炭酸カリウム(5g)を加えた後、60℃で終夜攪拌した。反応溶液を濾過、溶媒を減圧下に除去し、得られた残渣を、薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール/トリエチルアミン=85/7/7)により精製し、Cー[1-(3,4ージクロローベンジル)ーピペリジンー4ーイル]ーメチルアミンを得た。LC-MSにより同定した。

収量6g、収率75%、純度100%、実測値ESI/MS m/e 273. 2。 [0483]

[参考例1-1-2]

1-(2-アミノーフェニル-3-[1-(3,4-ジクロローベンジル)-ピペリジン-4-イルメチル]ーチオウレアの合成

C-[1-(3,4-ジクロローベンジル)-ピペリジン-4-イル]-メチルアミン(80mg)をアセトニトリル(2m1)に溶かし、<math>0Cでチオカルボニルジイミダゾール(80mg)とイミダゾール(6mg)を加えた。室温で2時間30分攪拌後、3-ニトロー1,2-フェニレンジアミン(66mg)を加え、50Cに昇温し、12時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルエステル/ジクロロメタン/メタノール=60/25/10/5)により精製し、1-(2-アミノーフェニルー3-[1-(3,4-ジクロローベンジル)-ピペリジン-4ーイルメチル]-チオウレアを得た。LC-MSにより同定した。

収量75mg、収率61%、純度100%、実測値ESI/MS m/e 42 3.1。

[0484]

[実施例1-1-1]

(1Hーベンゾイミダゾールー2ーイル)ー[1ー(3,4ージクロローベンジル)ーピペリジンー4ーイルメチル]ーアミンの合成

1-(2-アミノーフェニルー3-[1-(3,4-ジクロローベンジル)-ピペリジン-4-イルメチル]ーチオウレア(11mg、0.025mmol)にエタノール(1ml)を加えた後、酸化水銀(II)赤色(16mg、0.074mmol)と硫黄(0.3mg、0.0094mmol)を、室温で加え、7時間還流した。水銀をセライト濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/ジクロロメタン/メタノール/トリエチルルアミン=40/25/20/10/5)により精製し、(1Hーベンゾイミダゾールー2-イル)ー[1-(3,4-ジクロローベンジル)ーピペリジン-4-イルメチル]ーアミンを得た。LC-MSにより同定した。

収量8mg、収率83%、純度100%、実測値ESI/MS m/e 389

. 1.

[0485]

[実施例1-1-2から実施例1-1-1]

化合物番号1-1-2から化合物番号1-1-11は、参考例1-1-1、参 考例1-1-2、実施例1-1-1に従い、対応する原料より合成した。結果を 表9に示す。

[0486]

【表380】

表9

级马				
化合物No.1-1-	収量(mg)	収率(%)	MW	M+1
1	8	24	389.3	389.1
2	30	68	434.3	434.2
3	13 ·	32	403.4	403.2
4	5	12	423.8	423.1
5	7	16	407.3	407.1
6	13	28	457.3	457.2
7	4	9	433.3	433.2
8	23	50	458.2	458.9
9	4	10	403.4	403.1
10	13	32	419.4	419.0
11	9	21	434.3	434.1
			•	

[0487]

[参考例1-2-1]

4-アミノメチルーピペリジンー1-カルボン酸 tertーブチルエステルの合成

4-アミノメチルピペリジン (5.00g、43.8mmol)をトルエン (90mL)に溶解し、ベンズアルデヒド (4.45mL、43.8mmol)を加え、Dean-Starkトラップを取り付け、2時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、二炭酸-ジーt-ブチル (11.5mL、43.8mmol)を5回に分けて加え、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後に、氷浴下、硫酸水素カリウム水溶液 (1.0M、70mL、70mmol)を加え、

1時間激しく攪拌した。これをジエチルエーテル(30mL×2回)で洗浄し、水層に2規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて、pH約7に調製した。この水溶液を酢酸エチルエステル(30mL×3回)で洗浄し、水層に2規定水酸化ナトリウムを加えて、pH約12に調製した。この水溶液を酢酸エチルエステル(50mL×4回)で抽出し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。これを減圧濃縮して4-アミノメチルーピペリジン-1-カルボン酸tertーブチルエステルを得た。

収量6.49g、収率70%。

[0488]

[参考例1-2-2]

4-[(1H-ベンズイミダゾール-2-イルアミノ)ーメチル]ーピペリジン -1-カルボン酸tertーブチルエステルの合成

4-アミノメチルーピペリジン-1-カルボン酸tertーブチルエステル(3.18g、14.8mmol)をアセトニトリル(20mL)に溶解し、氷浴下でチオカルボニルジイミダゾール(3.17g、17.8mmol)、イミダゾール(302mg、4.45mmol)のアセトニトリル懸濁液(30mL)を滴下した。室温まで昇温して90分間攪拌し、これにoーフェニレンジアミン(1.93g、17.8mmol)を加え、50℃で2時間攪拌した。さらにジイソプロピルカルボジイミド(3.4mL、22.2mmol)を加え、80℃で3時間攪拌した。反応液を冷却後、減圧濃縮した後に、酢酸エチルエステル(200mL)に溶解し、水(100mL×2回)及び飽和食塩水(100mL)で洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=19/1→ジクロロメタン/メタノール/トリエチルアミン=10/1/1)で精製し、4-[(1H-ベンズイミダゾールー2-イルアミノ)-メチル]ーピペリジン-1-カルボン酸tertープチルエステルを得た。

収量4.33g、収率89%。

[0489]

[参考例1-2-3]

(1 H - ベンズイミダゾールー 2 - イル) - ピペリジン- 4 - イルメチルーアミンの合成

4-[(1H-ベンズイミダゾールー2ーイルアミノ)ーメチル]ーピペリジンー1ーカルボン酸tertーブチルエステル(4.33g、13.1mmol)をメタノール(10mL)に溶解し、氷浴下で4規定塩化水素ー1,4ージオキサン溶液(33mL、131mmol)を少しずつ加え、室温で3時間攪拌した。反応液を氷冷し、2規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて、pH約11とした。この水溶液に食塩を加えて飽和させ、1ーブタノール(100mL×3回)で抽出して得られた有機層を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧濃縮し、(1H-ベンズイミダゾールー2ーイル)ーピペリジンー4ーイルメチルーアミンを得た。

収量3.0g、収率100%。

[0490]

[実施例1-2-1]

(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-[1-(1-メチル-1H-インド -ル-2-イルメチル)-ピペリジン-4-イルメチル]-アミンの合成

(1 Hーベンズイミダゾールー2ーイル)ーピペリジンー4ーイルメチルーアミン(20.0mg、0.09mmol)のジメチルホルムアミドー酢酸(10:1)溶液(1.0ml)に、1ーメチルー1Hーインドールー2ーカルボアルデヒド(0.26mmol)とナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.26mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液にメタノール(1.0ml)を加え、反応を停止し、1時間攪拌後、溶液をSCX(ボンドエルートSCX500MG:カチオン性イオン交換樹脂、バリアン製)に付した。メタノール、続いてクロロホルム/メタノール(1/1)混合溶液で、SCXを洗浄後、2規定アンモニアメタノール溶液で溶出した。溶媒を減圧下に留去し(1Hーベンズイミダゾールー2ーイル)ー[1ー(1ーメチルー1Hーインドールー2ーイルメチル)ーピペリジンー4ーイルメチル]ーアミンを得た。LCーMSにより同定した。

収量18mg、収率54%、純度86%、実測値ESI/MS m/e 374

.2(M+1).

[0491]

[実施例1-2-2から実施例1-2-169]

化合物番号1-2-2から1-2-169の化合物は、実施例1-2-1に従い、対応する原料より合成した。結果を表10に示す。

[0492]

[参考例1-2-4]

4 ーフェニルブチルアルデヒドの合成

二クロム酸ピリジニウム(451.5mg、1.20mmo1)のジクロロメタン溶液(3.33m1)に、モレキュラーシーブスMS4A(商品名、乾燥剤、和光純薬製)(451.5mg)を加え、1時間攪拌した。懸濁溶液に、4-7mmo1)を加え、室温で1.5mmo1)を加え、室温で1.5mmo1)を加え、室温で1.5mmo1)を加え、室温で1.5mmo1)を加え、室温で1.5mmo10。反応懸濁溶液をシリカゲルろ過し、濾液を減圧下に濃縮し、1.5mmo10。以上に変化した。反応懸濁溶液をシリカゲルの過し、減液を減圧下に濃縮し、1.5mmo10。以上に変化した。反応懸濁溶液をシリカゲルの過し、減液を減圧下に震縮し、1.5mmo10。以上に変化した。反応懸濁溶液をシリカゲルの過し、減液を減圧下に震縮し、1.5mmo10。以上に変化した。

[0493]

[実施例1-2-170]

(1 Hーベンズイミダゾールー2ーイル)ー [1ー(4ーフェニルーブチル)ー ピペリジンー4ーイルメチル]ーアミンの合成

(1 H - ベンズイミダゾールー2 - イル) ーピペリジンー4 - イルメチルーアミン(30.32 mg、0.10 mm o 1) と、得られた4 - フェニルブチルアルデヒド(38.45 mg)のジクロロエタン(1.0 m1)とジメチルホルムアミド(0.5 m1)混合溶液に、酢酸(28.6 μ1)とナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(52.99 mg、0.25 mm o 1)を加え、室温で終夜攪拌した。反応懸濁溶液をSCX(ボンドエルートSCX 500 MG)に付し、SCXをクロロホルムーメタノール(1:1)混合溶液で洗浄した。次いで、2規定アンモニアメタノール溶液で溶出し、溶媒を減圧下に留去し、残渣を得た。残渣を、HPLC分取により精製し、(1 H - ベンズイミダゾールー2 - イル)ー[1 - (4 - フェニルーブチル)ーピペリジンー4 - イルメチル]ーアミンを得た。LC-MSにより同定した。

収量19.44mg、収率54%、純度89.8%、実測値ESI/MS m/ e 363.2(M+1)。

[0494]

[実施例1-2-171]

化合物番号1-2-171の化合物は、参考例1-2-4に従い、合成した原料アルデヒドを用いて、実施例1-2-170に従い合成した。結果を表10に示す。

[0495]

[実施例1-2-172]

(1 H - ベンズイミダゾールー 2 - イル) - [1 - (6 - メトキシー 1 - メチル - 1 H - インドールー 3 - イルメチル) - ピペリジン<math>-4 - イルメチル] - アミンの合成

(1 Hーベンズイミダゾールー2ーイル)ーピペリジンー4ーイルメチルーアミン(20mg、0.09mmo1)、(6ーメトキシー1ーメチルー1 Hーインドールー3ーイルメチル)ートリメチルアンモニウムヨウ化物(0.1mmo1)、無水炭酸カリウム(5mg、0.11mmo1)に、無水アセトニトリル(2m1)を加え、50℃で12時間攪拌した。室温に冷却し、シリカゲルショートカラムに付した後、分取HPLCにより精製し、(1 Hーベンズイミダゾールー2ーイル)ー[1ー(6ーメトキシー1ーメチルー1 Hーインドールー3ーイルメチル)ーピペリジンー4ーイルメチル]ーアミンを得た。LC-MSにより同定した。

収量 5. 6 6 m g、収率 1 3 %、純度 9 6. 3 %、実測値 E S I / M S m/e 4 0 4. 4 (M+1)。

[0496]

[実施例1-2-173から実施例1-2-180]

化合物番号1-2-173から化合物番号1-2-180までの化合物は、実施例1-2-172に従い、対応する各種ハロゲン化物、又は4級アンモニウムハロゲン化物より合成した。結果を表10に示す。

[0497]

【表381】

表10

	数10				
_	化合物No.1-2-	収量(mg)	収率(%)	MW	M+1
	1	28	68	373.5	374.2
	2	29	54	370.5	371.2
	3	11	41	320.4	321.2
	4	23	76	354.9	355.2
	5	9	29	334.5	335.2
	6	28	82	388.4	389.2
	7	23	74	362.5	363.2
	8	21	71	345.4	346.2
	. 9	33	96	398.5	399.2
	10	. 16	48	378.5	379.2
	11	21	68	350.5	351.2
	12	16	82	326.5	327.2
	13	8	40	334.5	335.2
	. 14	19	91	348.5	349.3
	15	25	78	359.5	360.2
	16	18	54	373.5	374.2
	17	12	42	310.4	311.2
	18	21	70	326.5	327.1
	19	22	62	390.6	391.2
	· 20	14	48	321.4	322.2
	21	15	53	321.4	322.2
	22	[*] 15	46	371.5	372.2
	23	14	41	371.5	372.2
	24	17	57	327.5	328.1
	25	21	75	310.4	311.2
	26	22	79	310.4	311.2
	27	24	65 .	414.6	415.2
	28	6	17	413.6	414.2
	29	. 23	69	374.5	375.2
	30	20	70	334.5	335.6
	31	15	50	345.4	346.5
	32	22	63	396.5	397.2
	33	21	68	350.5	351.2

[0498]

【表382】

				表10のつづき1
34	18	58	354.9	355.3
35	15	43	389.3	389.4
36	21 .	68	354.9	355.3
37	16	51	365.4	366.3
38	15	45	388.4	389.4
39	15	43	399.3	399.1
40	16	54	334.5	335.4
41	15	53	336.4	337.2
42	22	74	336.4	337.2
43	13	41	363.5	364.2
44	18	54	377.5	378.2
. 45	21	68	364.5	365.2
48	11	33	378.5	379.2
47	15	. 46	378.5	379.2
48	17	45	426.6	427.2
49	23	63	426.6	427.2
50	22	69	370.5	371.4
51	21	66	364.5	365.3
52	18	, 57	360.5	361.2
53	21	57	420.9	421.5
54	21	55	396.5	397.4
55	7	20	388.5	389.3
56	10	41	403.5	404.2
57	3	13	387.5	388.2
58	22	100	338.4	339.2
59	22	67	321.4	322.2
60	19	56	338.4	339.1
61	24	68	350.5	351.2
62	23	100	378.5	379.2
63	30	100	412.5	413.2
64	17	70	404.4	405.1
65	28	100	389.3	389.1
66	14	57	406.4	407.1
67	30	83	364.4	365.1
68	20	43	456.4	457.1

[0499]

【表383】

			表10のつづき2
28	78	352.4	353.2
29	69	412.5	413.2
33	78	426.6	427.2
34	86	399.3	400.1
28	82	345.4	346.2
24	54	442.6	443.2
25	68	365.4	366.2
35	81	426.6	427.2
26	57	447.0	447.2
28	72	380.5	381.2
22	58	380.5	381.2
17	78	362.5	363.2
20	90	370.9	371.1
. 20	90	372.9	373.1
19	69	456.6	457.2
8	32	417.3	417.1
12	47 ·	429.4	429.2
17	69	408.5	409.3
18	79	381.4	382.2
. 20	87	381.4	382.2
11	46	399.9	400.1
20	88	378.5	379.2
16	73	364.4	365.2
15	58	430.5	431.3
16	67	400.5	401.3
20	81	413.6	414.3
12	50	400.5	401.3
13	52 '	414.6	415.3
19	78	408.5	409.3
22	62	350.5	351.5
10	27	380.4	381.2
29	80	366.5	367.1
3	6	456.6	457.3
13	37	352.4	353.2
15	40	366.5	367.2
	29 33 34 28 24 25 35 26 28 22 17 20 20 19 8 12 17 18 20 16 15 16 20 12 13 19 22 10 29 3 13	29 69 33 78 34 86 28 82 24 54 25 68 35 81 26 57 28 72 22 58 17 78 20 90 20 90 19 69 8 32 12 47 17 69 18 79 20 87 11 46 20 88 16 73 15 58 16 67 20 81 12 50 13 52 19 78 22 62 10 27 29 80 3 6 13 37	29 69 412.5 33 78 426.6 34 86 399.3 28 82 345.4 24 54 442.6 25 68 365.4 35 81 426.6 26 57 447.0 28 72 380.5 22 58 380.5 17 78 362.5 20 90 370.9 20 90 372.9 19 69 456.6 8 32 417.3 12 47 429.4 17 69 408.5 18 79 381.4 20 87 381.4 20 87 381.4 11 46 399.9 20 88 378.5 16 73 364.4 15 58 430.5 16 67 400.5 20 81 413.6 12 50 400.

[0500]

【表384】

•				表10のつづき3
104	15	56	449.4	450.2
105	15	61	410.5	411.3
106	16	. 69	389.3	389.2
107	11	51	356.4	357.2
108	10	39	422.9	423.2
109	10	41	406.4	407.2
110	2	8	392.5	393.7
111	4	15	395.5	. 396.3
112	6	27	359.5	360.3
113	. 16	47	376.5	377.3
114	· 19	50	420.6	421.4
115	. 4	11	420.6	421.4
116	14	40	401.5	402.4
117	17	54	370.9	371.2
118	14	39	415.3	417.1 (Br)
119	8	25	381.4	382.2
120	7	21	383.4	384.2
121	10	32	354.4	355.2
122	6	. 17	392.5	393.3
123	18	56	368.5	36 9.2
124	22	61	417.3	419.1 (Br)
125	26	69	429.4	429.2
126	21	67	366.5	367.3
127	27	85	443.4	445.2 (Br)
128	. 23	66	399.9	400.2
129	31	91	394.5	395.3
130	20	· 61	370.4	371.2
131	30	91	372.9	373.2
132	22	60	422.6	423.2
133	. 22	70	364.5	365.2
134	22	72	352.5	353.2
135	19	57	399.9	400.1
136	24	74	378.5	379.2
137	3	91	420.4	421.3
138	11	35	348.5	349.3

[0501]

【表385】

				表10のつづき4
139	10	28	424.5	425.3
140	8	25	380.5	381.2
141	20	51	455.6	456.3
142	13	37	404.6	405.3
143	13	38	, 389.3	389.1
144	17	43	450.5	451.3
145	20	58	400.5	401.3
146	24	63	437.6	438.3
147	21	61	390.6	391.2
148	. 5	17	336.4	337.1
149	11	33	364.4	365.1
150	7	19	405.3	405.1
· 15 1	2	6	386.5	387.1
152	5	14	386.5	387.1
153	1	4	428.5	429.2
154	8	8	. 369.9	370.1
155	6	20	365.4	366.1
156	5	16	365.4	366.1
157	6	20	338.4	366.1
158	10	12	335.5	336.1
159	11	29	420.5	421.1
160	9	23	462.3	463.1
161	17	. 53	364.4	365.1
162	10	. 26	449.8	451.0 (Br)
163	23	23	371.5	372.1
164	. 17	17	386.4	387.1
165	7	20	384.9	385.1
166	5	10	588.2	589.0
167	14	. 38	438.9	439.2
168	9	23	438.9	439.1
189	15	46	370.9	371.1
170	19	54	362.5	363.2
171	31	82	376.5	377.3
172	6	13	403.5	404.4
173	3	8	387.5	388.3

[0502]

【表386】

			·	表10のつづき5
174	6	18	387.5	388.2
175	23	70	384.5	385.2
176	9	27	384.5	385.2
177	8	22	401.6	402.3
178	5	13	387.5	388.2
179	7	20	387.5	388.4
180	2	5	449.6	450.5

[0503]

[参考例1-3-1]

収量3.5g、収率100%、純度95%、実測値ESI/MS m/e 37 6.4 (M+1)。

[0504]

[参考例1-3-2]

(4-二トロー1H-ベンズイミダゾールー2-イル)ーピペリジンー4-イル メチルーアミンの合成

4-[(4-二トロー1H-ベンズイミダゾールー2-イルアミノ)ーメチル

] ーピペリジンー1ーカルボン酸 t e r t -ブチルエステル(1 3 m g)をメタノール(1 m 1)に溶かし、4規定塩化水素-1, 4 -ジオキサン溶液(1 m 1)を加え、 $6 \, 0 \, \mathbb{C}$ で1時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、得られた残渣に水酸化ナトリウム水溶液とジクロロメタンを加え、ジクロロメタンで抽出を行った。溶媒を減圧下に留去し、($4 - \mathbb{L} - \mathbb{L} - \mathbb{L} + \mathbb{L} - \mathbb{L} + \mathbb{L} - \mathbb{L} + \mathbb{L} - \mathbb{L} + \mathbb{L}$

[0505]

[参考例1-3-3]

(1-t)フタレンー1-tルメチルーピペリジンー4-tルメチル) - (4-t)トロー1 H - ベンズイミダゾールー2 - イル) - アミンの合成

収量500mg、収率100%、純度100%、実測値ESI/MS m/e 394.0 (M+1)。

[0506]

[参考例1-3-4]

4 ーアミノー2ー [(1ーナフタレンー1ーイルメチルーピペリジンー4ーイルメチル) ーアミノ] ーベンズイミダゾールー1ーカルボン酸 tertーブチルエステルの合成

ニトロー1 Hーベンズイミダゾールー2ーイル)ーアミン(500mg)を、1,4ージオキサン(15ml)に溶かし、二炭酸ージーtーブチル(1g)を加え、50℃で2時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、得られた残渣をヘキサン(5m1×5)で洗浄した。残渣をテトラヒドロフラン(10ml)に溶かし、ラネーニッケル(500mg)を加え、水素気流下室温で終夜攪拌した。反応液をセライト濾過した後、溶媒を減圧下に留去し、4ーアミノー2ー [(1ーナフタレンー1ーイルメチルーピペリジンー4ーイルメチル)ーアミノ]ーベンズイミダゾールー1ーカルボン酸tertーブチルエステルを得た。LCーMSにより同定した。

収量200mg、収率39%、純度100%、実測値ESI/MS m/e 4 64.3 (M+1)。

[0507]

[実施例1-3-1]

3-アセチルアミノーN- $\{2-$ [(1-ナフタレンー1-イルメチルーピペリジンー4-イルメチル)ーアミノ]-1 H-ベンズイミダゾールー4-イル $\}-$ プロピオンアミドの合成

4 ーアミノー2ー [(1ーナフタレンー1ーイルメチルーピペリジンー4ーイルメチル)ーアミノ]ーベンズイミダゾールー1ーカルボン酸tertーブチルエステル(0.02mmol)をテトラヒドロフラン(1ml)に溶かし、ジイソプロピルカルボジイミド(0.05mmol)と1ーヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物(0.05mmol)と3ーアセチルアミノプロピオン酸(0.05mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に、4規定塩化水素ー1,4ージオキサン溶液(1ml)を加え、50℃で1時間攪拌後、溶媒を減圧下に除去し、得られた残渣にジクロロメタンと5規定水酸化ナトリウム水溶液を加え攪拌した。有機層をSCX(ボンドエルートSCX500MG)に付し、メタノールでSCXを洗浄後、2規定アンモニアメタノール溶液で溶出した。溶媒を減圧下に留去し、3ーアセチルアミノーNー(2ー[(1ーナフタレンー1ーイルメチルーピペリジンー4ーイルメチル)ーアミノ]ー1Hーベンズイミダゾールー4ーイル}ープロピオンアミドを得た。LCーMSにより同定した。

収量3.6 mg、収率78%、純度100%、実測値ESI/MS m/e 463.3 (M+1)。

[0508]

[実施例1-3-2から実施例1-3-8]

化合物番号1-3-2から1-3-8の化合物は、参考例1-3-1から参考例1-3-4、及び実施例1-3-1に従い、対応する原料より合成した。結果を表11に示す。

[0509]

[実施例1-3-9]

 $N-(2-\{[1-(3,4-ジクロロベンジル)-ピペリジン-4-イルメチ$ ル] -アミノ} -1 H-ベンズイミダゾール4-イル) -ブチルアミドの合成 4-アミノ-2-{ [1-(3,4-ジクロロベンジル)-ピペリジン-4-イルメチル] -アミノ} -ベンズイミダゾール1-カルボン酸tert-ブチル エステル(10 mg、0.02 mmo1)を、テトラヒドロフラン(1 m1)に 溶かし、トリエチルアミン(5. 6μ1、0.04mmο1)とブチリルクロリ ド(8.3 µ 1、0.08 m m o 1) を加え、室温で1時間30分攪拌した。反 応液に4規定塩化水素−1,4−ジオキサン溶液(1m1)を加え、50℃で2 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、得られた残渣にジクロロメタンと5規定 水酸化ナトリウム水溶液を加え、攪拌後、有機層をSCX(ボンドエルートSC X500MG) に付した。メタノールでSCXを洗浄後、2規定アンモニアメタ ノール溶液で溶出した。溶媒を減圧下に留去し、N-(2- { [1-(3,4-ジクロロベンジル) ーピペリジンー4ーイルメチル] ーアミノ} ー1 Hーベンズ イミダゾール4ーイル)ーブチルアミドを得た。LC-MSにより同定した。 収量4.9mg、収率52%、純度100%、実測値ESI/MS m/e 4 74.0(M+1)

なお、原料である4-アミノ-2-{[1-(3,4-ジクロロベンジル)-ピペリジン-4-イルメチル]-アミノ}-ベンズイミダゾール1-カルボン酸tert-ブチルエステルは、参考例1-3-1から参考例1-3-4に従い、対応する原料より合成した。

[0510]

[実施例1-3-10から実施例1-3-56]

化合物番号1-3-10から1-3-56の化合物は、実施例1-3-9に従い、対応する原料より合成した。結果を表11に示す。

[0511]

[実施例1-3-57]

プロパンー1ースルホン酸 (2ー $\{[1$ ー(3, 4ージクロローベンジル)ーピペリジンー4ーイルメチル]ーアミノ $\}$ ー1 Hーベンズイミダゾールー4ーイル)ーアミドの合成

4-アミノー2-{[1-(3,4-ジクロローベンジル)ーピペリジンー4ーイルメチル]ーアミノ}ーベンズイミダゾール1ーカルボン酸tertーブチルエステル(10mg、0.02mmol)を、テトラヒドロフラン(1ml)に溶かし、トリエチルアミン(0.04mmol)とプロパンー1ースルホニルクロリド(0.08mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に4規定塩化水素-1,4-ジオキサン溶液(1ml)を加え、50℃で1時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、得られた残渣にジクロロメタンと5規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、攪拌後、有機層をSCX(ボンドエルートSCX500MG)に付した。メタノールでSCXを洗浄後、2規定アンモニアメタノール溶液で溶出した。溶媒を減圧下に留去し、プロパンー1ースルホン酸(2-{[1-(3,4-ジクロローベンジル)ーピペリジンー4ーイルメチル]ーアミノ}ー1Hーベンズイミダゾールー4ーイル)ーアミドを得た。LC-MSにより同定した

収量 O. 8 mg、収率 8 %、純度 1 O O %、実測値 E S I / M S m / e 5 1 O. 1 (M+1)。

[0512]

[実施例1-3-58]

化合物番号1-3-58の化合物は、実施例1-3-57に従い、対応する原料より合成した。結果を表11に示す。

[0513]

[実施例1-3-59]

 $1-(2-\{[1-(3,4-ジクロローベンジル)-ピペリジンー4-イルメチル]-アミノ}-1H-ベンズイミダゾールー<math>4-$ イル)-3-エチルーウレアの合成

4-アミノー2-{[1-(3,4-ジクロローベンジル)ーピペリジン-4-イルメチル]ーアミノ}ーベンズイミダゾール1ーカルボン酸tertーブチルエステル(10mg、0.02mmol)をアセトニトリル(1ml)に溶かし、エチルイソシアナート(0.08mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に、4規定塩化水素-1,4-ジオキサン溶液(1ml)を加え、50℃で1時間攪拌後、反応液をSCX(ボンドエルートSCX500MG)に付した。メタノールでSCXを洗浄後、2規定アンモニアメタノール溶液で溶出した。溶媒を減圧下に留去し、1-(2-{[1-(3,4-ジクロローベンジル)ーピペリジン-4-イルメチル]ーアミノ}ー1Hーベンズイミダゾールー4ーイル)ー3-エチルーウレアを得た。LC-MSにより同定した。

収量1.6 mg、収率17%、純度96%、実測値ESI/MS m/e 47 5.0 (M+1)。

[0514]

[実施例1-3-60]

化合物番号1-3-60の化合物は、実施例1-3-59に従い、対応する原料より合成した。結果を表11に示す。

[0515]

[実施例1-3-61]

N2-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-ピペリジン-4-イルメチル]-1H-ベンズイミダゾール-2,4-ジアミンの合成

4-アミノ-2-{[1-(3,4-ジクロローベンジル)ーピペリジン-4-イルメチル]ーアミノ}ーベンズイミダゾール1ーカルボン酸 tertーブチルエステル(10mg、0.02mmol)を、メタノール(1ml)に溶かし、4規定塩化水素-1,4-ジオキサン溶液(1ml)を加え、50℃で1時間攪拌した。反応液をSCX(ボンドエルートSCX500MG)に付し、メタノ

ールでSCXを洗浄後、2規定アンモニアメタノール溶液で溶出した。溶媒を減圧下に留去し、N2-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-ピペリジン-4-イルメチル]-1H-ベンズイミダゾール-2,4-ジアミンを得た。LC-M-Sにより同定した。

収量 6.5 mg、収率 80%、純度 100%、実測値 ESI/MS m/e 404.1 (M+1)。

[0516]

[実施例1-3-62]

化合物番号1-3-62の化合物は、実施例1-3-61に従い、対応する原料より合成した。結果を表11に示す。

[0517]

【表387】

表11

化合物No.1-3-	収量(mg)	収率(%)	MW	M+1
1	0.4	4	498.6	499.3
2	2	24	490.4	489.9
3	4	39	462.6	463.3
4	5	50	476.6	477.1
5	1	12	484.6	485.4
6	2	23	499.0	499.1
7	3	29	490.4	490.1
8	3	30	475.4	475.1
9	5	52	474.4	474.0
10	4	16	488.5	488.4
11	4	12	565.5	565.4
12	4	14	557.5	557.5
13	24	92	520.5	520.4
14	1	3	551.5	551.5
15	39	100	514.5	514.4
16	2	8	499.4	499.4
17	28	100	509.4	509.5
18	30	100	506.5	506.4
19	3	11	488.5	488.4
20	1	4	546.5	546.4
21	30	100	509.4	509.5
22	31	100	509.4	509.5
23	29	100	552.5	552.4
24	1	4	553.4	553.4
25	14	53	528.5	528.4
26	17	67	514.5	514.4
27	2	8	498.4	498.4
28	19	73	514.5	514.4
29	15	57	528.5	528.4
30	17	68	500.5	500.5
31	4	15	486.4	486.4
32	21	89	472.4	472.4
33	20	86	460.4	460.4

[0518]

【表388】

				表11のつづき1
34	40	100	458.4	458.4
35	16	66	476.4	476.3
36	19	69	552.5	538.4
37	19	80	474.4	474.2
38	19.	76	488.5	488.3
39	19	71	522.5	522.5
40	1	4 ·	538.5	538.4
41	3	11	542.9	542.4
42	17	65	508.5	508.4
43	5	22	446.4	446.1
44	7	. 68	518.4	518.0
45	8	76	522.5	522.0
46	9	88 ·	536.5	536.3
47	2	6	504.4	504.0
48	2	7	503.4	503.3
49	3	10	476.4	476.0
50	2	6	475.4	475.2
51	5	19	517.5	- 517.1
52	6	67	446.4	446.1
53	. 6	55	536.5	536.3
54	5	47	474.4	474.0
55	2	23	522.5	522.0
56	1	, 10	504.4	503.9
57	1	8	510.5	510.1
58	4	37	510.5	510.2
59	2	19	475.4	475.1
60	2	17	475.4	475.0
61	7	80	404.3	404.1
62	9	72	404.3	404.1

[0519]

[参考例1-4-1]

3-ニトローフタル酸の合成

4-二トローイソベンゾフラン-1, 3-ジオン(20.0g、0.104m

○1)を、50℃に加温したアンモニア水溶液(28%、28m1)に少しずつ加えた。30分間攪拌した後に、反応液を氷冷して、析出物を濾取、乾燥することによりアンモニウム塩を得た。この塩を水(40m1)に懸濁し、濃塩酸を滴下して、pH約2に調製した。沈殿した固体を濾取、乾燥して、3-ニトローフタル酸を得た。NMRにより同定した。

収量12.3g、収率56%。

 1 H-NMR (270mHz, CD₃OD) : δ 8. 28 (1H, dd, J=7. 6, 1. 2Hz), 8. 25 (1H, dd, J=7. 8, 1. 2Hz), 7. 7 2 (1H, dd, J=7. 8, 7. 6Hz) ppm.

[0520]

[参考例1-4-2]

2-アミノー3-二トロー安息香酸の合成

水酸化カリウム(4.27g、76.2mmol)を水(22ml)に溶解し、氷冷しながら、臭素(0.463ml、9.50mmol)を滴下した。これに3-二トローフタル酸(2.00g、9.52mmol)を加え、すべて溶解した後に、60℃で3時間攪拌し、さらに室温で終夜攪拌を続けた。反応液を氷冷し、橙色の析出物を濾取した。これを水20mlに溶解し、濃塩酸を滴下して、pH~4に調製した。氷冷後、黄色の析出物を濾取して乾燥し、2-アミノー3-二トロー安息香酸を得た。NMRにより同定した。

収量1.03g、収率59%。

 1 H-NMR (270mHz, CD₃OD) : δ 8. 33 (1H, dd, J=8. 4, 1.7Hz), 8. 27 (1H, dd, J=7.6, 1.7Hz), 6. 6 7 (1H, dd, J=8.7, 7.6 Hz) ppm.

[0521]

[参考例1-4-3]

2-アミノー3-ニトロー安息香酸メチルエステルの合成

2-アミノ-3-ニトロー安息香酸(1.00g、5.49mmol)をメタ ノール(40ml)に溶解し、硫酸(0.50ml)を加えて、2日間加熱還流 した。反応液を室温に冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で、pH約9に調 製して、約10m1に減圧濃縮した。水(20m1)を加えてから、酢酸エチルエステル(10m1×3回)で抽出し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。これを減圧濃縮して生じた結晶を乾燥し、2-アミノー3-ニトロー安息香酸メチルエステルを得た。NMRにより同定した。

収量661.4mg、収率61%。

¹H-NMR (270mHz, CDC1, 3): δ8. 50 (br), 8. 37 (1H, dd, J=8. 6, 1. 4 Hz), 8. 23 (1H, dd, J=7. 6, 1. 4 Hz), 6. 65 (1H, dd, J=8. 6, 7. 6Hz), 3. 92 (3H, s) ppm.

[0522]

[参考例1-4-4]

2. 3-ジアミノー安息香酸メチルエステルの合成

2-アミノー3-ニトロー安息香酸メチルエステル(661mg、3.37mmo1)をメタノール(30ml)に溶解し、窒素気流下で、10%パラジウムーカーボン粉末(5mo1%)を加え、水素雰囲気下で1時間攪拌した。反応液をセライトを通じて濾過し、得られた濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチルエステル=2/1)で精製して、2,3-ジアミノー安息香酸メチルエステルを得た。NMRにより同定した。

収率517.2mg、収量92%。

¹H-NMR (270mHz, CDC1, 3): δ7. 46 (1H, dd, J=8. 2Hz, 1. 5Hz), 6. 85 (1H, dd, J=8. 2Hz, 1. 5Hz), 6. 60 (1H, t, J=8. 2Hz), 5. 53 (br), 3. 87 (3H, s), 3. 35 (br) ppm.

[0523]

[参考例1-4-5]

2-[(1-tert-ブトキシカルボニルーピペリジン-4-イルメチル)-アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸メチルエステルの合成 4-アミノメチルーピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(3. 29g、15.4mmo1) をアセトニトリル(40m1)に溶解し、氷浴で冷却した。これに1, 1-fオカルボニルジイミダゾール(3.28g、18.4mmo1)及びイミダゾール(314mg、4.6mmo1)のアセトニトリル溶液(30m1)を滴下し、室温まで昇温しながら2時間撹拌した。反応液に2, 3-ジアミノー安息香酸メチルエステル(<math>3.07g、18.5mmo1)を加え、50でで終夜撹拌した。その後に、ジイソプロピルカルボジイミド(2.84m1, 18.5mmo1)を加えて80でで2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチルエステル=3/2→酢酸エチルエステル/メタノール/トリエチルアミン=10/1/0. 1)で精製して、2-[(1-tert-ブトキシカルボニルーピペリジン-<math>4-イルメチル)ーアミノ] -1 Hーベンズイミダゾールー4ーカルボン酸メチルエステルを得た。LC-MSにより同定した。

収量 5. 4 7 g、収率 9 1. 4 %、 [M+1] = 3 8 9. 2。

[0524]

[参考例1-4-6]

2-[(ピペリジン-4-イルメチル)ーアミノ]ー1Hーベンズイミダゾールー4ーカルボン酸メチルエステルの合成

2-[(1-tert-ブトキシカルボニルーピペリジン-4-イルメチル) -アミノ]-1H-ベンズイミダゾールー4-カルボン酸メチルエステル(2.28g、5.87mmol)をメタノール(3ml)に溶解し、4規定塩化水素-1,4-ジオキサン溶液(10ml、40mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。析出した結晶を濾取し、酢酸エチルエステルで洗浄後に乾燥して、2-[(ピペリジン-4-イルメチル)-アミノ]-1H-ベンズイミダゾールー4-カルボン酸メチルエステルを得た。LC-MSにより同定した。

収量1.19g、収率56.1%、[M+1] = 289.2。

[0525]

[実施例1-4-1]

 ルエステルの合成

 $2-[(ピペリジン-4-イルメチル)-アミノ]-1H-ベンズイミダゾールー4ーカルボン酸メチルエステル(<math>20\,\mathrm{mg}$ 、 $0.055\,\mathrm{mmol}$)をジメチルスルホキシドー酢酸(10:1)に溶解し、 $2-\mathrm{E}$ ドロキシー3, $5-\mathrm{S}$ クロロベンズアルデヒド($32.0\,\mathrm{mg}$ 、 $0.166\,\mathrm{mmol}$)及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド($35.0\,\mathrm{mg}$ 、 $0.166\,\mathrm{mg}$)を加え、 $50\,\mathrm{C}$ で2日間攪拌した。反応液にメタノール($1\,\mathrm{ml}$)を加えて、 $1\,\mathrm{G}$ 間攪拌した後に、 $3\,\mathrm{C}$ 区間相出(ボンドエルート $3\,\mathrm{C}$ 区 $3\,\mathrm{G}$ の $3\,\mathrm{G}$ にて精製した。これをさらに分取HPLCで精製して、 $3\,\mathrm{G}$ にて $3\,\mathrm{G}$ にて精製して、 $3\,\mathrm{G}$ につがりロロー2ーヒドロキシーベンジル)ーピペリジンー4ーイルメチル]ーアミノ $3\,\mathrm{G}$ の $3\,\mathrm{G}$ に $3\,\mathrm{G}$ パールー4ーカルボン酸メチルエステルを得た。 $3\,\mathrm{G}$ に $3\,\mathrm{$

[実施例1-4-2から実施例1-4-9]

化合物番号1-4-2から1-4-9までの化合物は、実施例1-4-1に従い、対応する原料より合成した。結果を表12に示す。

[0527]

[0526]

[参考例1-4-7]

2-[(1-tert-ブトキシカルボニルーピペリジン-4-イルメチル)-アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸の合成

2-[(1-tert-ブトキシカルボニルーピペリジン-4-イルメチル)-アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル(5.47g、14.1mmol)をメタノール(60ml)に溶解し、水酸化リチウム水溶液(4mol/L、20ml、80mmol)を加え、50℃で終夜攪拌した。反応液を氷浴で冷却し、6規定塩酸(5ml)を滴下した。さらに1規定塩酸を徐々に加えながら、pH約7.5に調製し、氷浴中1時間攪拌を続けた。析出物を濾取して、酢酸エチルエステル及び水で洗浄した。これを減圧乾燥して2-[(1-tert-ブトキシカルボニルーピペリジン-4-イルメチル)-アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸を得た。LC-MSによ

り同定した。

収量3.68g、収率69.7%、[M+1] = 375.2。

[0528]

[参考例1-4-8]

 $4-\{[4-(2-メトキシーエチルカルバモイル)-1 Hーベンズイミダゾールー2ーイルアミノ]ーメチル<math>\}$ ーピペリジンー1-カルボン酸tertーブチルエステルの合成

2- [(1-tert-ブトキシカルボニルーピペリジン-4-イルメチル)-アミノ]-1H-ベンズイミダゾールー4-カルボン酸(1.20g、3.20mmol)を、ジメチルホルムアミドとテトラヒドロフランの混合溶媒(1:1、20ml)に懸濁させ、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物(737mg、4.81mmol)及び2-メトキシーエチルアミン(0.42ml、4.8mmol)を加えた。さらに1-エチルー3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(1.90g、6.40mmol)を加えた後、室温で4時間攪拌した。反応液に水(100ml)を加え、酢酸エチルエステル(150ml×3回)で抽出し、有機層を飽和食塩水(100ml)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。これを減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルエステル/メタノール=30/1)で精製して、4-([4-(2-メトキシーエチルカルバモイル)-1H-ベンズイミダゾールー2-イルアミノ]-メチル)-ピペリジン-1-カルボン酸tertーブチルエステルを得た。LC-MSにより同定した。

収量1.30g、収率94.1%、純度:[M+1]=432.2。

[0529]

[参考例1-4-9]

 $4-\{[4-(2-メトキシーエチルカルバモイル)-1$ Hーベンズイミダゾールー2ーイルアミノ]ーメチル $\}$ ーピペリジンー1ーカルボン酸tertーブチルエステル(1.30g、3.01 mmo1)をメタノール(1m1)に溶解

し、4規定塩化水素-1, 4-ジオキサン溶液(7.0m1、28.0mmo1)を加え、50Cで1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮、真空乾燥して、2-[(ピペリジン-4-イルメチル)-アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸(2-メトキシーエチル)-アミドを得た。LC-MSにより同定した。

収量1. 23g、収率100%、純度: [M+1] = 332. 2。

[0530]

[実施例1-4-10]

2-[(ピペリジン-4-イルメチル)-アミノ]-1H-ベンズイミダゾールー4ーカルボン酸(<math>2-メトキシーエチル)-アミド($20\,\mathrm{mg}$ 、 $0.049\,\mathrm{mm}$ o 1)を、ジメチルスルホキシドー酢酸(10:1、 $0.50\,\mathrm{ml}$)に溶解し、2-ヒドロキシー5-クロロベンズアルデヒド($23\,\mathrm{mg}$ 、 $0.15\,\mathrm{mm}$ o 1)、及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド($31\,\mathrm{mg}$ 、 $0.15\,\mathrm{mg}$)を加え、 $50\,\mathrm{C}$ で2日間攪拌した。反応液にメタノール($1\,\mathrm{ml}$)を加えて、1分間攪拌した後に、SCX固相抽出(ボンドエルートSCX500MG)にて精製した。これをさらに分取HPLCで精製して、2-{[1-(5-クロロ-2-ヒドロキシーベンジル)-ピペリジン-4-イルメチル]-アミノ}- $1\,\mathrm{H}$ -ベンズイミダゾールー4-カルボン酸(2-メトキシーエチル)-アミドを得た。LC-MSにより同定した。

収量9.4mg、収率40.6%、純度94.0%、[M+1] = 472.2。 【0531】

[実施例1-4-11から実施例1-4-17]

化合物番号1-4-11から1-4-17の化合物の合成は、実施例1-4-10に従い、対応する原料より合成した。結果を表12に示す。

[0532]

[参考例1-4-10]

 $2-\{[1-(3,5-i)/000-2-i)-2-i]$ 4-i 1-(3,5-i)/0000-2-i 1-(3,5-i)/0

収量802.6mg、収率83.5%、[M+1]=449.1。

[0533]

[実施例1-4-18]

2-{[1-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシーベンジル)-ピペリジン-4-イルメチル]ーアミノ}-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸イソプロピルアミドの合成

2-{[1-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシーベンジル)ーピペリジン-4-イルメチル]ーアミノ}ー1Hーベンズイミダゾールー4ーカルボン酸(30.0mg、0.0668mmo1)を、ジメチルホルムアミド(0.50m1)に懸濁させた。これに1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物(30.6mg、0.200mmo1)、イソプロピルアミン(11.8mg、0.200mmo1)、ジイソプロピルカルボジイミド(30.8μ1、0.200mmo1)を加え、40℃で終夜攪拌した。反応液にメタノール(2m1)を加えて、10分間攪拌した後に、反応液をSCX(ボンドエルートSCX500MG)に付し、メタノールでSCXを洗浄した。2規定アンモニアメタノール溶液で溶出後、溶媒を減圧下に留去し、残渣を得た。残渣を分取HPLCにより精製して、2-{[1-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシーベンジル)ーピペリジン

特2002-240509

-4-イルメチル] -アミノ $\} -1$ H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸イソプロピルアミドを得た。LC-MSにより同定した。

収量25.6mg、収率78.1%、純度97.3%、[M+1] = 490.1 【0534】

[実施例1-4-19から実施例1-4-30]

化合物番号1-4-19から1-4-30の化合物は、実施例1-4-18に 従い、対応する原料より合成した。結果を表12に示す。

[0535]

【表389】

表12

化合物No.1-4-	収量(mg)	収率(%)	MW	M+1
1	10	39	463.4	463.1
2	19	80	428.9	429.1
3	· 28	100	473.4	473.1
4	18	74	439.5	440.1
. 5	26	100	428.5	429.2
6	28	100	431.5	432.2
7	28	100	434.6	435.1
8	24	98	406.5	407.2
9	294	44	447.4	447.1
. 10	9	41	472.0	472.2
11	11	42	516.4	518.1(Br)
12	17	74	482.5	483.2
13	12	49	506.4	506.1
14	6	27	471.6	472.2
15	10	43	474.6	475.2
16	14	59	477.6	478.2
17	22	96	449.6	450.2
18	26	78	490.4	490.1
19	18	56	476.4	476.1
20	24	68	520.5	520.2
21	23	66	518.4	518.1
22	4	22	517.5	517.3
23	9	51	503.5	503.3
24	13	67	575.5	575.3
25	2	12	518.4	518.3
26	21	116	518.4	518.3
27	11	62	490.4	490.2
28	11	61	522.5	522.3
29	13	69	536.5	536.3
30	7	84	475.4	475.2

[0536]

[参考例1-5-1]

3,4-ジアミノ安息香酸エチルエステルの合成

3,4ージアミノ安息香酸(2.003g、13.17mmol)、トリフェニルホスフィン(4.248g、16.20mmol)をトルエン(20ml)とテトラヒドロフラン(10ml)に懸濁させた。エタノール(2ml)を加えて得られた茶褐色懸濁液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(2.5ml、9.96mmol)を滴下し、室温で3.5時間撹拌した。さらにアゾジカルボン酸ジイソプロピル(1.5ml、5.98mmol)を滴下して、室温で1時間撹拌し、得られた反応混合物から1規定塩酸(100ml×2回)により抽出し、水層を酢酸エチルエステル50mlで洗浄した。水層へ2規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて、pH>11とした後、析出物を酢酸エチルエステル(100mlで2回)抽出した。有機層を飽和食塩水(50ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で終夜乾燥させた。乾燥剤の濾別、濾液の濃縮の後、3,4ージアミノ安息香酸エチルエステルを薄黄色固体として得た。LC-MSにより同定した

収量1.547g、収率65%、実測値ESI/MS m/e 181.1 (M+1)。

[0537]

下記の化合物についても、参考例1-5-1と同様に、対応する原料を使用して合成した。

- 3, 4-ジアミノ安息香酸イソプロピルエステル:収量1.302g、収率49%
- 3, 4-ジアミノ安息香酸イソブチルエステル:収量2.014g、収率72%
- 3, 4-ジアミノ安息香酸ベンジルエステル:収量0.331g、収率10%
- 3, 4 ジアミノ安息香酸シクロヘキシルエステル: 収量 0. 2 4 5 g、収率 8 %

[0538]

[参考例1-5-2]

2-[(1-tert-ブトキシカルボニルーピペリジンー<math>4-イルメチル)ーアミノ]-1H-ベンズイミダゾールー5-カルボン酸エチルエステル合成

4-アミノメチルーピペリジンー1-カルボン酸tertーブチルエステル(0.394g、1.84mmol)を、アセトニトリル(3ml)に溶解した。0℃で、チオカルボニルジイミダゾール(0.340g、1.91mmol)とイミダゾール(0.052g、0.77mmol)のアセトニトリル溶液(6ml)を、3分間かけて滴下した。室温で1時間撹拌後、反応液へ3,4ージアミノ安息香酸エチルエステル(0.371g、2.06mmol)を加え、50℃で5.5時間撹拌した。更に、ジイソプロピルカルボジイミド(0.32ml)を加え、50℃で終夜撹拌した。得られた反応混合物へ飽和食塩水を加えて、酢酸エチルエステル(100ml)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で終夜乾燥させた。乾燥剤の濾別、濾液の濃縮の後に得られた茶褐色油状物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=49/1→19/1)にて精製し、黄色アモルファス状固体の2-[(1-tertーブトキシカルボニルーピペリジンー4ーイルメチル)ーアミノ]ー1Hーベンズイミダゾールー5ーカルボン酸エチルエステルを得た。

収量 0. 838g、収率%、実測値ESI/MS m/e 403.2 (M+1)。

[0539]

[参考例1-5-3]

2 - [(ピペリジン-4-イルメチル)-アミノ]-1 H-ベンズイミダゾール -5-カルボン酸エチルエステルの合成

2-[(1-tert-ブトキシカルボニルーピペリジン-4-イルメチル) ーアミノ]ー1Hーベンズイミダゾールー5ーカルボン酸エチルエステルをテトラヒドロフラン(2ml)に溶解し、4規定塩化水素/1,4ージオキサン溶液(3ml)を加えた。不溶物が析出したため、エタノール(5ml)を加えて溶解し、室温で終夜撹拌した。反応液を濃縮して、赤色アモルファス状固体の2-[(ピペリジン-4-イルメチル)ーアミノ]ー1Hーベンズイミダゾールー5ーカルボン酸エチルエステルを得た。LC-MSにより同定した。

収量 0. 9 4 2 g、収率 1 0 0 %、実測値 E S I / M S m / e 3 0 3. 1 (M+1)。

[0540]

[実施例1-5-1]

 $2-\{[1-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンジル)-ピペリジン-4-イルメチル]-アミノ}-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸エチルエステルの合成$

2-[(ピペリジン-4-イルメチル)ーアミノ]ー1Hーベンズイミダソールー5ーカルボン酸エチルエステル(0.1mmol)のジメチルホルムアミドー酢酸(10:1)溶液(1.0ml)に、3,5ージクロロー2ーヒドロキシベンズアルデヒド(0.3mmol)とナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.3mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液にメタノール(1.0ml)を加え反応を停止し、1時間攪拌後、溶液をSCX(ボンドエルートSCX500MG)に付した。メタノール、続いてクロロホルム/メタノール(1/1)混合溶液で、SCXを洗浄後、0.5規定アンモニアジオキサン溶液で溶出した。溶媒を減圧下に留去し、得られた残渣を分取HPLCに付し、2ー{[1-(3,5-ジクロロー2ーヒドロキシベンジル)ーピペリジンー4ーイルメチル]ーアミノ}ー1Hーベンズイミダゾールー5ーカルボン酸エチルエステル得た。LC-MSにより同定した。

収量1.6 mg、収率3.4%、純度98%、実測値ESI/MS m/e 477.1 (M+1)。

[0541]

[実施例1-5-2から実施例1-5-8]

化合物番号1-5-2から1-5-8の化合物は、参考例1-5-1から参考例1-5-3、実施例1-5-1に従い、対応する原料より合成した。結果を表13に示す。

[0542]

[参考例1-5-4]

- 3, 4-ジアミノ安息香酸メチルエステルの合成
- 3, 4-ジアミノ安息香酸(25.0g、164mmol)のメタノール溶液(164ml)に、0℃でゆっくりと塩化チオニル(13.0ml、180mm

o1)を滴下した。室温で終夜攪拌後、更に80℃で終夜攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、析出した固体を濾別しメタノールで洗浄した。濾液は減圧下に濃縮して得られた固体を濾別し、メタノールで洗浄した。得られた固体全てを減圧下60℃で乾燥させ、3,4ージアミノ安息香酸メチルエステルを得た。NMRにより同定した。

収量31.16g、収率79%。

¹H-NMR (270MHz, CDCl₃): 3. 76 (s, 3H), 6. 85 (d, 1H, J=8. 6Hz), 7. 63 (dd, 1H, J=1. 9, 8. 6Hz), 7. 78 (d, 1H, J=1. 9Hz).

[0543]

[実施例1-5-9から実施例1-5-13]

化合物番号1-5-9から1-5-13の化合物は、参考例1-5-4、参考例1-5-2、参考例1-5-3、実施例1-5-1に従い対応する原料より合成した。結果を表13に示す。

[0544]

[参考例1-5-5]

4-メチルアミノー3-二トロー安息香酸メチルエステルの合成

4 ーフルオロー3 ーニトロー安息香酸メチルエステル(507.3 mg、2.55 mmo1)をテトラヒドロフラン(1 m1)に溶解し、氷浴中でメチルアミン(2.0 Mテトラヒドロフラン溶液、2.55 m1、5.09 mmo1)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮して、酢酸エチルエステル(2 0 m1)に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。これを減圧濃縮して得られた残渣を、メチルアミンーテトラヒドロフラン溶液(2.0 M、3 m1)に溶解し、密封して50℃で5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して酢酸エチルエステル(3 0 m1)に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。これを減圧濃縮して、4 ーメチルアミノー3 ーニトロー安息香酸メチルエステルを得た。LC-MSにより同定した。

収量540mg、収率100%、[M+1] = 211.1。

[0545]

[参考例1-5-6]

3-アミノー4-メチルアミノー安息香酸メチルエステルの合成

4-メチルアミノー3-ニトロー安息香酸メチルエステル(540mg、2.5mmol)を酢酸エチルエステルエステルメタノール(2:1)(20ml)に溶解し、窒素雰囲気下で10%パラジウムーカーボン粉末(5mol%)を加えた。水素雰囲気下で4時間攪拌した後、反応液をセライトを通じて濾過した。濾液を減圧濃縮して、3-アミノー4-メチルアミノー安息香酸メチルエステルを得た。LC-MSにより同定した。

収量441mg、収率100%、[M+1]=181.1。

[0546]

[実施例1-5-14から実施例1-5-16]

化合物番号1-5-14から1-5-16の化合物は、参考例1-5-5、参 考例1-5-6、参考例1-5-2、参考例1-5-3、実施例1-5-1に従 い、対応する原料より合成した。結果を表13に示す。

[0547]

[参考例 1 - 5 - 7]

4-tertーブトキシカルボニルアミノー3-ニトロー安息香酸メチルエステルの合成

4-アミノー3-ニトロー安息香酸メチルエステル(1.03g、5.25mmol)をテトラヒドロフラン(50ml)に溶解し、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド(1.0Mテトラヒドロフラン溶液、10.5ml、10.5mmol)を加え、室温で15分間攪拌した。これに二炭酸ジブチル(1.44ml、6.30mmol)のテトラヒドロフラン溶液(10ml)を滴下して、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に1規定塩酸を加えて、pH約6に調製した。これを酢酸エチルエステル(100ml×3)で抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧濃縮後の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチルエステル=9/1)で精製して、4-tert-ブトキシカルボニルア

ミノー3-二トロー安息香酸メチルエステルを得た。LC-MSにより同定した

収量1.11g、収率71.4%、[M+1]=297.1。

[0548]

[参考例1-5-8]

3-アミノー4-tertーブトキシカルボニルアミノー安息香酸メチルエステルの合成

4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-ニトロー安息香酸メチルエステル(1.11g、3.75mmol)を酢酸エチルエステルメタノール(1:1)(30ml)に溶解した。窒素雰囲気下で10%パラジウムーカーボン粉末(200mg、5mol%)を加え、水素雰囲気下で終夜攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮して3-アミノ-4-tert-ブトキシカルボニルアミノー安息香酸メチルエステルを得た。LC-MSにより同定した。収量924.1mg、収率92.3%、[M+1]=267.3。

[0549]

[参考例1-5-9]

4-tertープトキシカルボニルアミノー3-(2-ニトローベンゼンスルホ ニルアミノ)-安息香酸メチルエステルの合成

3-アミノー4ーtertーブトキシカルボニルアミノー安息香酸メチルエステル(817.3mg、3.07mmol)をジクロロメタン(10ml)に溶解し、水浴下でピリジン(0.373ml、4.60 mmol)、2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(815mg、3.68mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。ピリジン(0.050ml)、2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(135mg)を加え、さらに2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して、水(30ml)を加えた後に、酢酸エチルエステル(20ml×3)で抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧濃縮後に結晶化した残渣を、nーヘキサンー酢酸エチルエステル(4:1)に懸濁した後に、濾取、乾燥させて4-tertーブトキシカルボニルアミノー3-(2-ニトローベンゼンスルホニルアミノ) -安息香酸メチルエステルを

得た。LC-MSにより同定した。

収量1.23g、収率88.7%。

[0550]

[参考例1-5-10]

4-tertーブトキシカルボニルアミノ-3-[メチルー(2-ニトローベンゼンスルホニル)-アミノ]-安息香酸メチルエステルの合成

4-tertーブトキシカルボニルアミノー3-(2-ニトローベンゼンスルホニルアミノ)ー安息香酸メチルエステル(1.23g、2.73mmol)をジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、氷浴中で炭酸カリウム(1.13g、8.16mmol)とヨウ化メチル(0.254ml、4.09mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水(100ml)を加え、これを酢酸エチルエステル(40ml×4)で抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧濃縮後に結晶化した残渣を乾燥させて4-tertーブトキシカルボニルアミノー3-[メチルー(2-ニトローベンゼンスルホニル)ーアミノ]ー安息香酸メチルエステルを得た。LC-MSにより同定した。

収率1.41g、収率100%。

[0551]

[参考例1-5-11]

4-tertーブトキシカルボニルアミノー3-メチルアミノー安息香酸メチル エステルの合成

4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-[メチルー(2-ニトローベンゼンスルホニル)ーアミノ]ー安息香酸メチルエステル(1.41g、2.73mmol)をジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、氷浴中で炭酸カリウム(1.13g、8.16mmol)及びチオフェノール(0.307ml、2.99mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水(100ml)を加え、これを酢酸エチルエステル(40ml×3)で抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧濃縮後の残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチルエステ

ル=85/15) で精製して、4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-4メチルアミノー安息香酸メチルエステルを得た。LC-MSにより同定した。収量794.3 mg、収率62.7%、[M+1]=281.1。

[0552]

[参考例1-5-12]

4-アミノ-3-メチルアミノ-安息香酸メチルエステルの合成

4-tertーブトキシカルボニルアミノー3ーメチルアミノー安息香酸メチルエステル(794.3mg、2.83mmol)をメタノール(7.0ml)に溶解し、氷浴中で4規定塩化水素-1,4ージオキサン溶液(3.54ml、14.3mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。さらに同量の4規定塩化水素-1,4ージオキサン溶液を加え、40℃で30分間攪拌した。反応液を氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、これを酢酸エチルエステル(30ml×3)で抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧濃縮後の残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(nーヘキサン/酢酸エチルエステル=4/1→3/2→1/1)で精製して、4ーアミノー3ーメチルアミノー安息香酸メチルエステルを得た。LCーMSにより同定した。

収量342.7mg、収率67.2%、[M+1]=181.1。

[0553]

[実施例1-5-17から実施例1-5-19]

化合物番号1-5-17から1-5-19の化合物は、参考例1-5-7から 参考例1-5-12、参考例1-5-2、参考例1-5-3、実施例1-5-1 に従い、対応する原料より合成した。結果を表13に示す。

[0554]

[実施例1-5-20]

 $2-\{[1-(3-7)]-7]$ ロピル) ーピペリジンー4-7ルメチル] ーアミノ1+7 マーカルボン酸の合成

 mmo1)をメタノール(10ml)に懸濁し、4規定水酸化リチウム水溶液(5.4ml、21.4mmol)を加えた。反応液を50℃で2時間攪拌した後に、室温に冷却した。これに1規定塩酸を滴下して、pH約6.0に調製した。酢酸エチルエステル(1ml)を加えて3時間攪拌した後に、析出物を濾取し、2-{[1-(3-フェニループロピル)ーピペリジン-4-イルメチル]ーアミノ}ー1Hーベンズイミダゾールー5ーカルボン酸を得た。LC-MSにより同定した。

収量1.01g、収率79.9%、純度98.5%、[M+1]=393.1。 【0555】

[実施例1-5-21から実施例1-5-22]

化合物番号1-5-21から1-5-22の化合物は、実施例1-5-20に 従い、対応する原料より合成した。結果を表13に示す。

[0556]

[実施例1-5-23]

2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル)-アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸13(20.0mg、0.0480mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(22.0mg、0.145mmol)をテトラヒドロフランージメチルホルムアミド(1:1,0.500ml)に溶解した。これに、N,N-ジメチルエチレンジアミン(0.0160ml、0.145mmol)、及びN,Nージイソプロピルカルボジイミド(0.0220ml、0.145mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水(2ml)を加えて、10分間攪拌し、酢酸エチルエステル(1ml×3回)で抽出した。得られた酢酸エチルエステル層を、SCX固相抽出で精製した後に、HPLC分取で精製して、2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル)ーアミノ]ー1Hーベンズイミダゾールー5ーカルボン酸(2-ジメチル)ーアミドを得た。LC-MSにより同定し

た。

収量10.5mg、収率45.1%、純度100%、 [M+1] = 485.4 【0557】

[実施例1-5-24から実施例1-5-190]

化合物番号1-5-24から1-5-190までの化合物は、実施例1-5-23に従い、対応する原料より合成した。結果を表13に示す。

[0558]

[参考例1-5-13]

2-[(1-t)-2-t)-1-t] 2-[(1-t)-2-t] 2-[(1

2-[(1-t)7タレン-1-d)ルメチルーピペリジンー4ーdルメチル)ーアミノ]ー1 Hーベンズイミダゾールー5 ーカルボン酸メチルエステル(1 g、2 . 33 mmol)を1 , 4 ージオキサン(25 ml)に溶解し、二炭酸ージーセーブチル(1017 mg、4 . 66 mmol)を加え、80 でで11 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール/TEA=85/10/5)により精製し、2-[(1-t)2タレン-1-d)ルメチルーピペリジンー4-dルメチル)ーアミノ]ーベンズイミダゾールー1、5 ージカルボン酸1-t ertーブチルエステル5 ーメチルエステルを得た。10 により同定した。

収量1.1g、収率96%、LCMS(529.2m/z M+1)。

[0559]

[実施例1-5-191]

 $\{2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル) - アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-5-イル<math>\}$ -メタノールの合成

窒素気流下で、2-[(1-t)フタレン-1-tルメチルーピペリジン-4-t イルメチル)-アミノ] -ベンズイミダゾール-1, 5-ジカルボン酸1-te r t-ブチルエステル5-メチルエステル(940mg, 1.78mmol)を、乾燥テトラヒドロフラン(18ml)に溶解し、0Cでリチウム水素化アルミ

二ウム(135mg、3.56mmol)加え、3時間攪拌した。飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、溶媒を減圧下に留去した。水が残っていたため、残渣を酢酸エチルエステルに溶解し、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下に留去し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール/TEA=90/5/5)により精製し、{2-[(1-ナフタレンー1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル)-アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-5-イル}-メタノールを得た。

収量822mg、収率91%、純度89.3%、LCMS(401.2m/z M+1)。

[0560]

[実施例1-5-192]

1ーヒドロキシー1ーオキソー1 Hー1 λ^5 ーベンゾ [d] [1, 2] ヨードキソールー3ーオン (846 mg、3.02 mm o 1) のジメチルスルホキシド溶液 (10 m1) を、 {2ー [(1ーナフタレンー1ーイルメチルーピペリジンー4ーイルメチル)ーアミノ]ー1 Hーベンズイミダゾールー5ーイル}ーメタノール (807 mg、2.01 mm o 1) のジメチルスルホキシド溶液 (10 m1) に加え、室温で9時間攪拌した。氷水(200 m1)に反応溶液を流し込み、室温で30分攪拌後、酢酸エチルエステルを加え、10分間激しく攪拌し抽出を行った。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下に留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルエステル/メタノール=9/1)により精製した。さらに分取HPLCで精製し、2ー [(1ーナフタレンー1ーイルメチルーピペリジンー4ーイルメチル)ーアミノ]ー1 Hーベンズイミダゾールー5ーカルボアルデヒドを得た。

収量34mg、収率4%、純度100%、LCMS(399.2m/z M+1)。

[0561]

[参考例1-5-193]

窒素気流下で、2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル)ーアミノ]ー1Hーベンズイミダゾールー5ーカルボアルデヒド(2.7mg、0.0570mmol)を無水ジメチルホルムアミド(1ml)に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩(8mg、0.115mmol)と6規定塩酸一滴を加えた後、80℃で2時間30分攪拌した。5規定水酸化ナトリウム水溶液2滴を加え、酢酸エチルで抽出後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去し、残渣を得た。残渣に、無水ジメチルホルムアミド(1ml)と4規定塩化水素/1,4-ジオキサン溶液を9滴加え、100℃で12時間攪拌した。5規定水酸化ナトリウム水溶液で中和後、同様の抽出処理を行い、得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール/トリエチルアミン=85/10/5)で精製し、2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル)ーアミノ]ー1Hーベンズイミダゾールー5ーカルボニトリルを得た。

収率29%、純度99.3%、収量6.6mgで得た。LCMS (396.3m/z M+1)。

[0562]

[参考例1-5-14]

2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル)-(2-トリメチルシラニルーエトキシメチル)-アミノ]-1-(2-トリメチル シラニルーエトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸メチ ルエステルの合成

2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル)ーアミノ]-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル(1g、2.33mmol)を、窒素気流下で、無水テトラヒドロフラン(30ml)に溶解し、0℃に冷却した。60%水素化ナトリウム(187mg、4.89mm

o 1)を加え、O℃で72分間攪拌した。2 - (トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド(815.8 mg、4.89 mm o 1)を加え、O℃で30分攪拌後水を加えた。この溶液を、酢酸エチル続いてジクロロメタンで抽出し、それぞれを飽和食塩水で洗浄後、合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルエステル/ヘキサン=2/3→3/2→1/0(随時変更した展開溶媒の比率。))により精製し、2 - [(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル)- (2-トリメチルシラニルーエトキシメチル)ーアミノ]-1-(2-トリメチルシラニルーエトキシメチル)ー1Hーベンズイミダゾールー5ーカルボン酸メチルエステルを得た。LC-MSにより同定した。収量624 mg、収率39%、純度95.1%、LCMS(689.3 m/z M+1)。

[0563]

[参考例1-5-15]

[2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル)-(2-トリメチルシラニルーエトキシメチル)ーアミノ]ー1-(2-トリメチルシラニルーエトキシメチル)ー1H-ベンズイミダゾールー5-イル]ーメタノールの合成

窒素気流下で、2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル)-(2-トリメチルシラニルーエトキシメチル)ーアミノ]-1-(2-トリメチルシラニルーエトキシメチル)ー1H-ベンズイミダゾールー5ーカルボン酸メチルエステル(624mg、0.91mmol)を無水テトラヒドロフラン(10ml)に溶解し、0℃でリチウム水素化アルミニウム(72.4mg、1.82mmol)を加え、そのまま2時間攪拌した。飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチル続いてジクロロメタンで抽出した。それぞれを飽和食塩水で洗浄後、合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し[2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル)-(2-トリメチルシラニルーエトキシメチル)ーアミノ]-1-(2-トリメチルシラニルーエトキシメチル)ー1H-ベンズイミダゾールー5ーイ

ル] -メタノールを得た。LC-MSにより同定した。 収量568mg、収率95%、純度89.4%、LCMS(661.4m/z M+1)。

[0564]

[参考例1-5-16]

2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル)-(2-トリメチルシラニルーエトキシメチル)-アミノ]-1-(2-トリメチル シラニルーエトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボアルデヒ ドの合成

[2-[(1-ナフタレン-1ーイルメチルーピペリジンー4ーイルメチル)ー(2-トリメチルシラニルーエトキシメチル)ーアミノ]ー1ー(2ートリメチルシラニルーエトキシメチル)ー1 Hーベンズイミダゾールー5ーイル]ーメタノール3(467mg、0.71mmo1)のジメチルスルホキシド溶液(5m1)を、1ーヒドロキシー1ーオキソー1Hー12⁵ーベンソ[d][1,2]ヨードキソールー3ーオン297mg(1.06mmo1)のジメチルスルホキシド溶液(5m1)に加え、室温で18時間攪拌した。氷水(200m1)に反応溶液を流し込み、室温で30分攪拌後、酢酸エチルエステルを加え10分間激しく攪拌し、抽出を行った。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下に留去し、2-[(1ーナフタレン-1ーイルメチルーピペリジン-4ーイルメチル)ー(2ートリメチルシラニルーエトキシメチル)ーアミノ]ー1ー(2ートリメチルシラニルーエトキシメチル)ーアミノ]ー1ー(2ートリメチルシラニルーエトキシメチル)ー1Hーベンズイミダゾールー5ーカルボアルデヒドを得た。収量475mg、収率100%、純度83.2%、LCMS(659.3m/zM+1)。

[0565]

[参考例1-5-17]

プロパンー1ーオルの合成

窒素気流下に、2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル)-(2-トリメチルシラニルーエトキシメチル)ーアミノ]-1-(2-トリメチルシラニルーエトキシメチル)ー1H-ベンズイミダゾールー5ーカルボアルデヒド(86mg、0.131mmo1)を無水テトラヒドロフラン(1.2ml)に溶解し、0℃でエチルマグネシウムブロミド(0.26ml、1Mテトラヒドロフラン溶液)を加え、添加後室温で13分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルエステルで抽出を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、次に溶媒を減圧下に留去し、1-[2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル)-(2-トリメチルシラニルーエトキシメチル)ーアミノ]-1-(2-トリメチルシラニルーエトキシメチル)ーアミノ]ー1-(2-トリメチルシラニルーエトキシメチル)ー1H-ベンズイミダゾールー5ーイル1ープロパン-1-オルを得た。

収量92.5mg、収率100%、純度88%、LCMS (689.3m/z M+1)。

[0566]

[実施例1-5-194]

 $1-\{2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジンー4-イルメチル) -アミノ]-1H-ベンズイミダゾールー<math>5-イル\}$ -プロパンー1-オルの合成

1-[2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル)-(2-トリメチルシラニルーエトキシメチル)ーアミノ]ー1-(2-トリメチルシラニルーエトキシメチル)ー1H-ベンズイミダゾールー5ーイル]ープロパン-1-オル(50mg、0.073mmo1)を無水ジメチルホルムアミド(2m1)に溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウム(0.5m1、1.0Mテトラヒドロフラン溶液)を加え、100℃で13時間攪拌した。酢酸エチルエステル、水を加えた後、水層をpH11にして、酢酸エチルエステルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、次に無水硫酸ナトリウムによる乾燥を行い、溶媒を減圧下に留去し、得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー

(酢酸エチルエステル/メタノール=4/1) で精製した。さらにHPLC分取により精製し、アモルファス結晶の $1-\{2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル)-アミノ]-1H-ベンズイミダゾールー5-イル}-プロパン-1-オルを得た。$

収量1.08mg、収率3%、純度100%、LCMS(429.2m/z M+1)。

[0567]

[参考例1-5-18]

1-[2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル)ー(2-トリメチルシラニルーエトキシメチル)ーアミノ]ー1ー(2-トリメチルシラニルーエトキシメチル)ー1Hーベンズイミダゾールー5ーイル]ープロパン-1ーオンの合成

1-[2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル)-(2-トリメチルシラニルーエトキシメチル)ーアミノ]ー1-(2-トリメチルシラニルーエトキシメチル)ー1Hーベンズイミダゾールー5ーイル]ープロパン-1ーオル(72mg、0.10mmol)のジメチルスルホキシド溶液(1ml)を、1-ヒドロキシー1ーオキソー1H-1 λ^5 -ベンゾ[d][1,2]ヨードキソールー3ーオン(44mg、0.157mmol)のジメチルスルホキシド溶液(1ml)に加え、室温で18時間攪拌した。氷水(50ml)に反応溶液を流し込み、室温で30分攪拌後、酢酸エチルエステルを加え、10分間激しく攪拌し抽出を行った。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下に留去し、1ー[2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル)ー(2-トリメチルシラニルーエトキシメチル)ーアミノ]ー1-(2-トリメチルシラニルーエトキシメチル)ーフロパン-1ーオンを得た。

収量64mg、収率89%、純度92.8%、LCMS(687.4m/z M+1)。

[0568]

[実施例1-5-195]

 $1-\{2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル) -アミノ] -1 H-ベンズイミダゾール-5-イル<math>\}$ ープロパン-1-オンの合成

1-[2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル)-(2-トリメチルシラニルーエトキシメチル)ーアミノ]ー1-(2ートリメチルシラニルーエトキシメチル)ー1Hーベンズイミダゾールー5ーイル]ープロパン-1ーオン(32mg、0.047mmo1)を、無水ジメチルホルムアミド(1m1)に溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウム(0.8ml、1.0Mテトラヒドロフラン溶液)と水(5μ1)を加え、100℃で2時間30分間攪拌した。水と酢酸エチルエステルを加え、酢酸エチルエステル抽出を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄し、次に無水硫酸ナトリウムによる乾燥を行い、溶媒を減圧下に留去し得られた残渣を、薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール/TEA=85/10/1)により精製した。さらにHPLC分取と薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=8/2)により精製し、1-(2-[(1-ナフタレン-1-イルメチルーピペリジン-4-イルメチル)ーアミノ]ー1Hーベンズイミダゾールー5ーイル)ープロパン-1ーオンを得た。

収量2.04mg、収率10%、純度100%、LCMS(427.2m/z M+1)。

[0569]

[実施例1-5-196と実施例1-5-197]

化合物番号1-5-196と1-5-197の化合物は、実施例1-5-19 5に従い、対応する原料より合成した。結果を表13に示す。

[0570]

【表390】

表13

扱い				
化合物No.1-5-	収量(mg)	収率(%)	MW	M+1
1	2	3	477.4	477.1
2	14	31	442.9	443.1
3	15	35	442.6	443.2
4	12	29	420.6	421.2
5	1	2	491.4	491.2
6	4	9	457.0	457.2
7	11	26	456.6	457.2
8	21	52	434.6	435.2
9	48	92	428.5	429.1
10	51	100	406.5	407.2
11	8	20	463 <i>A</i>	463.1
12	13	36	439.5	440.1
13	500	[.] 58	434.6	435.1
14	19	28	477.4	477.1
15	41	100	442.6	443.2
16	45	100	420.6	421.2
17	6	. 24	477.4	477.1
18	23	. 99	442.6	443.2
19	24	100	420.6	421.2
20	1010	80	392.5	393.1
21	994	93	417.5	418.1
22	458	67	459.3	459.4
23	11	45	484.6	485.4
24	10	43	498,6	499.4
25	39	100	556.7	557.5 _.
26	13	53	499.6	500.3
27	13	57	471.6	472.3
28	12	51	503.6	504.4
29	4	16	517.7	518.4
. 30	17	51	455.6	456.4
- 31	12	35	469.6	470.3
32	8	23	483.7	484.4
33	3	10	469.6	470.4

[0571]

【表391】

	•			表13のつづき1
34	7	18	499.6	500.4
35	17	52	457,6	458.4
36	15	43	471.6	472.3
37	6	19	456.6	457.4
38	25	100	433.6	434.2
39	10	43	462.6	463.2
40	4	16	476.6	477.2
41	7	27	534.7	535.3
42	9	36	477.6	478.2
43	8	36	435.6	436.2
44	29	100	477.6	478.2
45	27	100	449.6	450.2
46	29	100	481.6	482.3
47	29	100	495.7	496.3
48	14	61	458.6	459.2
49	9	39	487.7	488,3
50	11	47	502.6	503.3
, 51	10	42	474.6	475.2
52	9	39	506.7	507.2
53	10	38 .	520.7	521.3
54	11	24	456.0	456.2
55	13	27	485.0	485.2
56	8	16	499.0	499.2
· 57	9	16	557.1	557.2
58	16	32 .	500.0	500.1
59	10	20	500.0	500.2
60	15	. 32	472.0	472.2
61	17	34	504.0	504.1
62	19	37	518.1	518.2
63	21	48	440.0	440.2
64	8	17	469.0	469.1
65	23	48	483.0	483.2
66	19	35	541.1	541.2
67	9	19	484.0	484.2
68	. 2	5	442.0	442.1

[0572]

【表392】

				表13のつづき2
69	11	23	484.0	484.1
70	26	53	488.0	488.2
71	29	58	502.1	502.2
72	21	46	456.0	456.1
73	14	31	457.6	458.2
74	15	34	435.6	436.2
75	5	11	460.6	461.2
76	14	31	458.0	458.1
77	11	25	442.0	442.1
78	14	32	441.6	442.2
79	12	29	419.6	420.2
80	10	22	444.6	445.2
81	15	34	442.0	442.2
82	10	23	426.0	426.1
83	9	21	427.5	428.2
84	10	25	405.5	406.2
85	2	5	430.6	431.2
86	10	23	427.9	428.1
87	23	56	411.9	412.2
88	12	45	522.5	522.0
89	13	52	518.4	518.1
90	6	29	474.4	474.0
91	ti	47	503.5	503.1
92	10	41	517.5	517.1
93	6	26	518.4	518.1
94	5	20	490.4	490.0
95	11	42	575.5	575.1
96	9	37	536.5	536.0
97	18	60	475.4	475.2
98	24	92	490.4	490.0
99	12 .	28	476.4	476.0
100	8 .	15	557.5	557.3
101	5	10	543.5	543.3
102	5	9	526.5	526.3
103	5	8	538.5	538.1

[0573]

【表393】

•				•
				表13のつづき3
104	5	10	516.5	516.3
105	5	10	542.6	542.3
106	. 8	16	514.4	514.2
107	2	5	486.4	486.2
108	4	9	478.4	484.3
109	4	7	544.5	544.2
110	11	20	546.5	546.3
111	3	5	560.5	560.3
112	10	20	517.5	517.2
113	12	22	530.5	531.3
114	10	. 21	471.4	471.1
115	3	5	532.5	532.3
116	7	14	472.4	473.3
117	10	18	516.5	516.3
118	9	18	502.5	502.0
119	7	14	543.5	543.3
120	3	6	486.4	486.3
121	4	8	502.5	502.3
122	10	19	528 .5	528.2
123	7	14	502.5	502.0
124	9	18	488.5	488.2
125	7	13	570.6	570.2
126	33	70	472.4	473.3
127	20	38	542.6	543.3
128	33	60	545.6	545.3
129	24	47	516.5	517.3
130	31	56	545.6	545.4
131	28	55	502.5	503.3
132	32	70	460.4	461.2
133	23	45	518.5	519.3
134	25	48	530.5	531.3
135	23	45	502.5	503.3
136	23	44	518.5	519.3
137	19	37	520.5	521.3
138	16	30	528.5	529.3

[0574]

【表394】

			•	表13のつづき4
139	19	36	528.5	529.3
140	33	70	470.4	471.3
141	19	34	556.6	557.4
142	15	30	517.5	517.3
143	17	34	488.5	489.3
144	20	41	488.5	489.3
145	20	41	488.5	489.3
146	7	14	516.5	517.3
147	22	41	531.5	529.3
148	17	30	559.5	559.3
149	16	34	474.4	475.2
150	21	41	500.5	501.3
151	15	29	514.5	515.3
152	9	18	504.5	505.3
153	34	58	573.6	573.4
154	. 28	56	504.5	504.3
155	35	61	571.6	571 <i>.</i> 4
156	31	59	529.5	529.3
157	28	48	587.6	587.4
158	20	36	546.5	547.3
159	3	6	500.5	500.2
160	2	3	502.4	502.3
161	2	4	528.5	528.2
162	1	2	516.5	516.3
163 ⁻	1 '	2	532.5	532.3
164	2	4	517.5	517.3
165	36	71	503.4	503.3
166	19	38	489.4	489.2
167	6	10	550.5	550.3
168	3	6	503.4	503.3
169	2	4	485.4	485.2
170	1	2	502.5	502.1
171	2	3	508.9	508.1
172	4	6	559.6	559.3
173	3	6	502.5	502.0

[0575]

【表395】

				表13のつづき5
174	22	37	589.6	589.4
175	21	35	603.6	603.3
176	5	10	523.5	523.2
177	6	12	523.5	523.2
178	5	10	523.5	523.2
179	. 5	11	504.5	504.3
180	7	. 14	508.5	508.2
181	2	3	520.9	520.2
182	2	3	488.5	488.2
183	4	7	538.5	538.1
184	821	100	400.5	401.2
185	34	4	398.5	399.2
186	7	29	395.5	396.3
187	1	3	428.6	429.2
188	2	9	426.6	427.2
189	4	1	412.5	413.2
190	3	1	440.6	441.2
196	7 ·	18	85.0	500.4
197	871	41	90.0	429.2
			-	

[0576]

[実施例1-6-1]

(1 Hーベンズイミダゾールー2ーイル)ー [1ー(3,4ージクロローベンジル)ーピペリジンー4ーイルメチル]ーアミン(20mg、0.05mmol)をジメチルホルムアミド(1ml)に溶かし、臭素化エチル(0.075mmol)と水素化ナトリウム(0.1mmol)を加え、室温で3時間30分攪拌した。反応溶液に氷、希塩酸を加え反応を停止し、溶液をSCX(ボンドエルートSCX500MG)に付した。SCXをメタノールで洗浄後、2規定アンモニアメタノール溶液で溶出し、得られた溶出液を減圧下に留去した。残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルエステル/ジクロロメタン

/メタノール=60/25/10/5) により精製し、[1-(3,4-i)] ローベンジル)ーピペリジンー4ーイルメチル[1-(3,4-i)] ローベンジル)ーピペリジンー4ーイル)ーアミンと[1-(3,4-i)] ローベンジル)ーピペリジンー4ーイルメチル[1-(3,4-i)] ローベンズイミダゾールー2ーイルメチル[1-(3,4-i)] ローベンズイミダゾールー2ーイル)ーアミンを得た。[1-(3,4-i)] により同定した。

収量7.7mg、収率35%、純度100%、実測値ESI/MS m/e 445.1 (M+1)。

[0577]

[実施例1-6-2]

化合物番号1-6-2の化合物、 [1-(3,4-ジクロローベンジル)ーピペリジン-4-イルメチル]ーエチルー(1-エチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ーアミンは、実施例1-6-1に従い、対応する原料より合成した。

収量5.8 mg、収率28%、純度100%、実測値ESI/MS m/e 4 17.0 (M+1)。

[0578]

[実施例1-6-3から実施例1-6-15]

化合物番号1-6-3から1-6-15の化合物は、実施例1-6-1に従い 、対応する原料より合成した。結果を表14に示す。

[0579]

【表396】

表14

Park .				
化合物No.1-6-	収量(mg)	収率(%)	MW	M+1
1	6	28	417.4	417.0
2	8	35	445.4	445.1
3	15	52	569.6	569.3
4	6	23	479.5	479.3
5	6	20	557.6	557.2
6	6	26	473.5	473.1
7	1	3	625.7	625.4
8	9	34	507.5	507.3
9	2	7	461.4	461.2
10	6	24	517.5	517.2
11	3	13	446.4	446.2
12	3	15	460.4	460.1
13	8	33	461.4	461.2
14	' . 4	20	442.4	443.1
15	6	24	489.4	489.2

[0580]

《キナゾリノン誘導体の合成法 その1》

[参考例2-1]

 $\{1-[(3,4-ジクロロフェニル) メチル]-4-ピペリジル<math>\}$ メチルアミンの合成

4-アミノメチルピペリジン(13.7g、120mmo1)をアセトニトリル (200m1) に溶解し、炭酸カリウム(11.057g、80mmo1)と3,4-ジクロロベンジルクロリド(7.818g、40mmo1)を加えて、60℃で終夜撹拌した。反応終了後、ろ別を行い、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール/トリエチルアミン=90/5/5)により精製し、{1-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-ピペリジル}メチルアミンを得た。LC-MS測定により同定した。

収量10.8g、収率定量的、M+1=273.1。

[0581]

[参考例 2-2]

収量2624mg、収率98%、M+1=554.1。

[0582]

[参考例 2 - 3]

アミノ [({1-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル](4-ピペリジル)メチル)アミノ]メタン-1-チオンの合成

Nー { [($\{1-[(3,4-3)/01017x=1),3+1\}$] (4-222] ジル) メチル) アミノ] チオキソメチル} (フルオレンー9ーイルメトキシ) カルボキシアミド(553mg、1mmo1)をDMF(4m1)に溶解し、ピペリジン(0.989m1、10mmo1)を加えて、室温で終夜撹拌した。反応終了後、水(20m1)を加えて、酢酸エチル(20m1×3)で抽出した。抽出した有機層を水(100m1×2)、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、る別し濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール=1/0→4/1)により精製し、アミノ [($\{1-[(3,4-3)/01017x=1)/01017x=1$] により精製し、アミノ [($\{1-[(3,4-3)/01017x=1)/01017x=1$] メチル) アミノ] メタンー1ーチオンを得た。LC-MS測定により同定した。

収量284mg、収率86%、M+1=332.0。

[0583]

[参考例2-4]

({1-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル](4-ピペリジル)}メチル)(イミノメチルチオメチル)アミンの合成

アミノ [({1-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル] (4-ピペリジル) メチル) アミノ] メタン-1-チオン (148mg、0.446mmol) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、ヨウ化メチル (71mg、0.491mmol) を加えて、室温で終夜撹拌した。反応終了後、濃縮し、デシケーター中で減圧乾燥し、({1-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル] (4-ピペリジル) メチル) (イミノメチルチオメチル) アミンを得た。 L C-M S 測定により同定した。

収量211mg、収率定量的、M+1=346.1。

[0584]

[実施例2-1]

 $2-[({1-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-ピペリジル}メ$ チル)アミノ] ヒドロキナゾリンー4-オンの合成

収量27mg、収率44%、M+1=417.1。

[0585]

[実施例2-2~2-3]

化合物番号2-2から2-3の化合物は、それぞれ対応する反応物を用いて、 実施例2-1の方法に従い合成した。結果を表15に示す。

[0586]

《キナゾリノン誘導体の合成法 その2》

[参考例2-5]

2-メチルチオヒドロキナゾリン-4オンの合成

2-メルカプト-4(3H) キナゾリノン(25mmo1, 4.45g) を水(100ml)と2N-NaOH(1.1eq,14ml)の混合水溶液に溶解し、MeI(1.1eq,1.72ml)を加えて、室温で2時間30分撹拌した。反応終了後、ろ別し、水180mlを加えて洗浄し、減圧下、デシケーター中で4時間乾燥した。LC-MSにより同定した。

収率定量的、収量5.5g、M+1=192.9。

[0587]

[実施例2-4]

2-({[1-(ナフチルメチル)-4-ピペリジル]メチル}アミノ)ヒドロキナゾリン-4-オンの合成

[1-(ナフチルメチル) -4-ピペリジル] メチルアミン(4.4 mmo1, 1122mg)をDMA(15m1)に溶解し、NEt3(1.5eq, 920L)、2-メチルチオヒドロキナゾリン-4オン(2eq, 1690mg)を加えた。100℃で終夜撹拌し、反応終了後、酢酸エチル(50m1×3)で抽出し、水(150m1×2)で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、カラムクロマトグラフィー(Hex/AcOEt=1/9, AcOEt2)により精製した。LC-MSにより同定した。

収率10%、収量159mg、M+1=399.2。

[0588]

《キナゾリノン誘導体の合成法 その3》

[2-[(4-ピペリジルメチル)アミノ]ヒドロキナゾリン-4-オン塩酸塩の合成

[参考例2-6]

1-Boc-4-アミノメチルピペリジンの調整

4-アミノメチルピペリジン(10.0g,87.6mmol)をトルエン(175 mL)に溶解し、ベンズアルデヒド(8.90mL,87.6mmol)を加え、Dean-Starkトラップを備えて、1時間加熱還流した。反応液を室温に冷却後、二炭酸ジーtーブチル(20.1mL,87.6mmol)を4回に分けて1時間で加え、一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮した残渣に、氷浴中で硫酸水素カリウム水溶液(1.0M,140mL,140mmol)を加えて、2時間攪拌した。この水溶液をジエチルエーテル(100mL)で洗浄後、1規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて、pH約7に調製した。この水溶液を酢酸エチル(200 mL)で洗浄した後に、1規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて、pH約12に調整し、酢酸エチル(100mL×3回)で抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。これを減圧濃縮、真空乾燥した。LC-MS測定により同定した。

収量16.04g、収率85%、M+23=237.1。

[0589]

[参考例 2 - 7]

 $[({[フルオレン-9-イルメトキシ] カルボニルアミノ} チオキソメチル)$ アミノ] メチル] ピペリジンカルボン酸 <math>t e r t - ブチルエステルの合成

 $1-B \circ c - 4- 7$ ミノメチルピペリジン(2140mg、10mmo1)をテトラヒドロフラン(25m1)に溶解し、FmocNCS(3091mg、11mmo1)を加えて、室温で終夜撹拌した。反応終了後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル= $85/15 \rightarrow 4/1$)により精製し、[({[フルオレン-9-イルメトキシ]カルボニルアミノ}チオキソメチル)アミノ]メチル]ピペリジンカルボン酸 tert-ブチルエステルを得た。LC-MS測定により同定した。

収量4445mg、収率90%、M+1=496.2。

[0590]

[参考例2-8]

4-{[(アミノチオキソメチル)アミノ]メチル}ピペリジンカルボン酸te

rtーブチルエステルの合成

({[フルオレン-9-イルメトキシ] カルボニルアミノ} チオキソメチル) アミノ] メチル] ピペリジンカルボン酸 tertーブチルエステル (2000mg、4.04mmo1)をDMF (20m1)に溶解し、ピペリジン (7.99m1、80.8mmo1)を加えて、室温で終夜撹拌した。反応終了後、水 (100m1)を加えて、酢酸エチル (100m1×3)で抽出した。抽出した有機層を水 (300m1×2)、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ別し濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1、酢酸エチル)により精製し、4-{[(アミノチオキソメチル)アミノ]メチル}ピペリジンカルボン酸 tertーブチルエステルを得た。LCーMS測定により同定した。

収量1075mg、収率98%、M+1=274.1。

[0591]

[参考例 2 - 9]

4-{[(イミノメチルチオメチル)アミノ]メチル)ピペリジンカルボン酸tertーブチルエステルヨウ化水素塩の合成

4-{[(アミノチオキソメチル)アミノ]メチル}ピペリジンカルボン酸tertーブチルエステル(1075mg、3.94mmol)をテトラヒドロフラン(30ml)に溶解し、ヨウ化メチル(616mg、4.33mmol)を加えて、室温で終夜撹拌した。反応終了後、濃縮し、デシケーター中で減圧乾燥し、4-{[(イミノメチルチオメチル)アミノ]メチル}ピペリジンカルボン酸tertーブチルエステルヨウ化水素塩を得た。LC-MS測定により同定した。

収量1597mg、収率98%、M+1=288.1。

[0592]

[参考例2-10]

 $4-\{[(4-オキソヒドロキナゾリン-2-イル) アミノ] メチル <math>\}$ ピペリジンカルボン酸 t e r t - ブチルエステルの合成

4-{[(イミノメチルチオメチル)アミノ]メチル}ピペリジンカルボン酸

tertーブチルエステルヨウ化水素塩(1722mg、4.15mmol)をDMF(20ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.868ml、6.23mmol)とイサト酸無水物(2029mg、12.45mmol)を加えて、80℃で2時間撹拌した。2N水酸化ナトリウム水溶液(10ml)を加えて反応を停止した。水(100ml)を加え、酢酸エチル(100ml×3)で抽出した。抽出した有機層を水(100ml×2)、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ別し濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1→1/2)により精製し、4-{[(4-オキソヒドロキナゾリン-2-イル)アミノ]メチル}ピペリジンカルボン酸tertーブチルエステルを得た。LC-MS測定により同定した。

収量685mg、収率46%、M+1=359.1。

[0593]

[参考例2-11]

2- [(4-ピペリジルメチル)アミノ]ヒドロキナゾリン-4-オン塩酸塩の合成

4-{[(4-オキソヒドロキナゾリン-2-イル)アミノ]メチル)ピペリジンカルボン酸tertーブチルエステル(685mg、1.91mmo1)をメタノール(5m1)に溶解し、4N-塩酸ジオキサン溶液(5m1)に加えて、室温で終夜撹拌した。反応終了後、濃縮し、デシケーター中で減圧乾燥し、2-[(4-ピペリジルメチル)アミノ]ヒドロキナゾリン-4-オン塩酸塩を得た。LC-MS測定により同定した。

収量581mg、収率定量的、M+1=259.1。

[2-[(4-ピペリジルメチル) アミノ] ヒドロキナゾリン-4-オンの合成 【0594】

[参考例2-12]

(1-ベンジルー4-ピペリジル) メチルアミンの合成

4-アミノメチルピペリジン(5. 754m1、50mmo1)をアセトニトリル(200m1)に溶解し、炭酸カリウム(13.82g、100mmo1)とベンジルクロリド(17.13g、150mmo1)を加えて、60℃で終夜

撹拌した。反応終了後、ろ別を行い、溶媒を留去した。展開溶媒(CH2C12/MeOH/NEt3=90/5/5)を用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(1-ベンジルー4-ピペリジル)メチルアミンを得た。LC-MS測定により同定した。

収率91%、収量9.277g、M+1=205.2。

[0595]

[参考例2-13]

 $2-({[1-ベンジル-4-ピペリジル]メチル}アミノ)ヒドロキナゾリン <math>-4-オンの合成$

(1-ベンジル-4-ピペリジル)メチルアミンを、参考例<math>2-7(収率84%)、2-8(収率73%)、2-9(収率定量的)及び2-10(収率73%)に従い、 $2-(\{[1-ベンジル-4-ピペリジル]メチル\}アミノ)ヒドロキナゾリン-4-オンを合成した。$

[0596]

[参考例2-14]

2- [(4-ピペリジルメチル) アミノ] ヒドロキナゾリン-4-オンの合成 2-({[1-ベンジル-4-ピペリジル] メチル) アミノ) ヒドロキナゾリン-4-オン(880mg, 2.53mmol) をメタノール(80mL) に溶解し、窒素置換した。これに水酸化パラジウム(100mg) を加え、水素雰囲気下、60℃で4時間攪拌した。反応液を室温に冷却して窒素置換し、セライトを通じて濾過した。濾液を減圧濃縮して、2-[(4-ピペリジルメチル) アミノ] ヒドロキナゾリン-4-オンを得た。LC-MSにより同定した。収量588 mg,収率86%、M+1=259.1。

[0597]

[実施例2-5]

2- [($\{1-[(2-\rho \Box \Box \Box \Box \Box \Box \Box)\}$ メチル] -4-ピペリジル $\}$ メチル $\}$ アミノ] ヒドロキナゾリン-4-オンの合成

チル)アミノ] ヒドロキナゾリンー4ーオン(0.1 mmol)をDMF/酢酸(10/1,1ml)に溶解し、2ークロロベンズアルデヒド(0.3 mmol,0.034ml)とNaBH(OAc) $_3$ (0.3 mmol,64 mg)を加えて、室温で終夜撹拌した。MeOH1mlを加えて反応を停止した。反応溶液をSCX(ボンドエルートSCX500MG)に注入した。CHCl $_3$ /MeOH(=1/1、5 ml 2 回)で洗浄した後、2 N-NH $_3$ /MeOH溶液5 mlで溶離した。遠心濃縮器を用いて溶媒を留去し、2ー [({1-[(2-クロロフェニル)メチル] -4-ピペリジル}メチル)アミノ] ヒドロキナゾリンー4ーオンを得た。

収率、収量、純度 92~96% M+1=383.1。

[0598]

[実施例2-6~2-30、実施例2-186~2-200]

化合物番号2-6~2-30、化合物番号2-186~2-200の化合物は、それぞれ対応する反応物を用いて、実施例2-5の方法に従い、合成した。結果を表15に示す。

[0599]

[2-[(4-ピペリジルメチル)アミノ] ヒドロキナゾリン-4-オン塩酸塩 類縁体の合成

[参考例2-15]

2-アミノ-5-(メトキシカルボニル)安息香酸の合成

2-アミノ-5-ヨード安息香酸(4 mmo1, 1052 mg)をDMF(10m1)とMeOH(5m1)に溶解し、NEt3(3eq, 1.67m1)を加えた。続いて、酢酸パラジウム(0.1eq,90 mg)、dppp(0.1eq,165 mg)を加えて、一酸化炭素に置換し、80℃で5時間撹拌した。反応終了後、酢酸(2.5 m1)を加えて反応を停止した。水(50 m1)を加えて、酢酸エチル(50 m1×3 回)で抽出した。有機層を、水(100 m1×2回)で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、展開溶媒(Hex/AcOEt=4/1-1/1)を用いて、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、2-アミノ-5-(メトキシカルボニル)安息香酸を得た。LC-MS測定

により同定した。

収率79%、収量618mg、M+1=196.0。

[0600]

[参考例2-16]

2-(Boc)アミノー6-クロロ安息香酸の合成

2-アミノー6-クロロ安息香酸(1.13g,6.59mmol)をテトラヒドロフラン(5.0mL)に溶解し、ナトリウムピストリメチルシリルアミドノ1.0M in THF(19.8mL,19.8mmol)を滴下した。これを15分間攪拌した後に、(Boc)₂O(1.82mL,7.91mmol)のテトラヒドロフラン溶液(2.0mL)を滴下し、3時間攪拌した。反応液に水(20mL)及び1規定塩酸(約25mL)を加えて、pH約4に調製した。これを酢酸エチル(40mL×3回)で抽出し、得られた有機層を水(50mL×2回)、飽和食塩水(50mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。これを減圧濃縮して得られた濃縮残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール:酢酸=95:5:1)で精製して、2-(Boc)アミノー6ークロロ安息香酸を得た。LC-MSとNMRにより同定した。収量1.62g,収率90%、M+23=294.0。

 1 H-NMR (270MHz, CDC1₃): δ 8. 40 (1H, s), 8. 04 (1H, d, J=8. 2Hz), 7. 35 (1H, t, J=8. 2 Hz), 7. 13 (1H, d, J=8. 2 Hz), 1. 52 (9H, s) ppm.

[0601]

以下の中間体を、それぞれ対応する反応物を用いて、参考例2-16の方法に 従い合成した。

2-(Boc)アミノ-3-クロロ安息香酸:収量3.58g,収率70%,M+23=294.0。

2-(Boc) アミノー5-メトキシカルボニル安息香酸:収量9.88mg,収率4.9%,M+1=2.96. 1。

[0602]

[参考例2-17]

5-クロロイサト酸無水物の合成

2-(Boc)アミノー6-クロロ安息香酸(1.51g,5.56mmol)を、トルエン(20mL)に懸濁し、加熱還流させた。ここに、オキザリルクロリド(0.572 mL,6.67mmol)を滴下し、10分間激しく攪拌した。反応液を氷冷した後に、析出した結晶を濾取して、n-ヘキサンで洗浄し、デシケーター中で乾燥し、5-クロロイサト酸無水物を得た。

収量769mg, 収率70%、M+1=198.0。

 1 H-NMR (270MHz, DMSO-d6): δ 11.8 (1H, s), 7 . 65 (1H, t, J=8.2Hz), 7.30 (1H, d, J=8.2Hz) , 7.10 (1H, d, J=8.2Hz) ppm.

[0603]

以下の中間体をそれぞれ対応する反応物を用いて、参考例2-17の方法に従い合成した。

8-クロロイサト酸無水物:収量1.42g,収率55%,M+1=197.9 6-メトキシカルボニルイサト酸無水物:収量397mg,収率57%,M+1=222.0。

6-トリフルオロメチルイサト酸無水物:収量1.52g,収率50%,M+1=232.0。

[0604]

[参考例2-18]

6-(トリフルオロメトキシ)イサト酸無水物の合成

5-(トリフルオロメトキシ)アントラニル酸(2.221g、10.04mmol)をTHF(25mL)に溶解し、トリホスゲン(1.08g)を加えて、室温で終夜撹拌した。反応終了後、溶媒を除去し、残渣を減圧乾燥した。アセトン及びヘキサンで洗浄し、デシケーター中で減圧乾燥し、6-(トリフルオロメトキシ)イサト酸無水物を得た。LC-MSにより同定した。

収量1.516g、収率61%、M+1=248.0。

[0605]

以下の中間体をそれぞれ対応する反応物を用いて、参考例2-18の方法に従

い合成した。

6-二トロイサト酸無水物:収量0.889g、収率43%、M+1=208.

9.

6-メチルイサト酸無水物:収量1.251g、収率70%、M+1=178.

0 。

5-カルボキシルイサト酸無水物:収量1.352g、収率65%、M+1=208.0。

- 6-フルオロイサト酸無水物:M+1=182.0。
- 6-ヒドロキシイサト酸無水物:M+1=180.0。
- 6-メトキシイサト酸無水物:M+1=194.0。
- 5-メチルイサト酸無水物:M+1=178.0。

[0606]

[参考例2-19]

2- [(4-ピペリジルメチル)アミノ]ヒドロキナゾリン-4-オン塩酸塩類 縁体の合成

参考例2-17又は2-18を用いて合成したイサト酸無水物に対して、参考例2-10、参考例2-11を用いて、以下に示す中間体を合成した。

5-クロロー2- [(4-ピペリジルメチル)アミノ] ヒドロキナゾリン-4-オン塩酸塩。

8-クロロ-2-[(4-ピペリジルメチル)アミノ]ヒドロキナゾリン-4-オン塩酸塩。

6-メトキシカルボニル-2-[(4-ピペリジルメチル)アミノ]ヒドロキナ ゾリン-4-オン塩酸塩。

6-トリフルオロメチルー2-[(4-ピペリジルメチル)アミノ]ヒドロキナ ゾリン-4-オン塩酸塩。

6-トリフルオロメトキシー2-[(4-ピペリジルメチル)アミノ]ヒドロキナゾリン-4-オン塩酸塩。

6-二トロー2- [(4-ピペリジルメチル)アミノ]ヒドロキナゾリン-4-オン塩酸塩。

6-メチル-2-[(4-ピペリジルメチル)アミノ]ヒドロキナゾリン-4-オン塩酸塩。

5-メトキシカルボニル-2-[(4-ピペリジルメチル)アミノ]ヒドロキナ ゾリン-4-オン塩酸塩。

6-フルオロ-2-[(4-ピペリジルメチル)アミノ]ヒドロキナゾリン-4-オン塩酸塩。

6-ヒドロキシー2- [(4-ピペリジルメチル)アミノ] ヒドロキナゾリンー 4-オン塩酸塩。

6-メトキシ-2- [(4-ピペリジルメチル) アミノ] ヒドロキナゾリン-4-オン塩酸塩。

5-メチル-2-[(4-ピペリジルメチル)アミノ] ヒドロキナゾリン-4-オン塩酸塩。

[0607]

[実施例 $2-201\sim2-250$ 、499、511, 513, 565]

化合物番号2-201~2-250、499、511、513、及び565の 化合物を、参考例2-15~2-19によって合成した、それぞれ対応する2-[(4-ピペリジルメチル)アミノ]ヒドロキナゾリン-4-オン塩酸塩類縁体 と反応物を用いて、実施例2-5の方法に従い、合成した。結果を表15に示す

3-Nアルキルキナゾリノン誘導体の合成法

[参考例 2 - 2 0]

 $4-(\{[(メチルアミノ)チオキソメチル]アミノ\}メチル)ピペリジンカルボン酸<math>tert$ ブチルエステルの合成

 $1-B\circ c-4-P$ ミノメチルピペリジン(642mg、3mmo1)をTHF(8m1)に溶解し、メチルイソチオシアネート(241mg、3.3mmo1)を加えて、終夜室温で撹拌した。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hex/AcOEt=1/4)により精製し、 $4-(\{[(メチルアミノ)チオキソメチル]アミノ)メチル)ピペリジンカルボン酸<math>tert$ プチルエステルを得た。LC-MS測定により同定した。

収量839mg、収率98%、M+1=288.1。

[0608]

[参考例2-21]

3 - メチル-2 - [(4 - ピペリジルメチル)アミノ] - 3 - ヒドロキナゾリン - 4 - オン塩酸塩の合成

参考例2-9 (収率94%、収量1171mg)、参考例2-10 (収率33%、収量331mg)、参考例2-11 (収率定量的、収量116mg) に従い、3-メチル-2-[(4-ピペリジルメチル) アミノ] -3-ヒドロキナゾリン-4-オン塩酸塩を合成した。

収率定量的、収量116mg、M+1=273.1。

[0609]

[実施例2-492~2-495]

化合物番号2-492~2-495の化合物を、参考例2-20、2-21によって合成した化合物に対し、それぞれ対応する反応物を用いて、実施例2-5の方法に従い合成した。結果を表15に示す。

[0610]

【表397】

表15

化合物No.2-	收量(mg)	収率(%)	MW	M+1
1	27.0	44	416.1	417.1
2	25.0	38	450.1	453.2 (CI×3)
3	4.1	6	432.2	433.2
4	12.0	49	398.2	399.3
5	15.0	39	382.1	383.1
6	21.0	55	382.1	383.1
7	25.0	65	382.1	383.1
8	23.3	92	378.2	379.1
9	36.0	100	. 378.2	379.1
10	22.6	97	376.2	377.2
11	23.2	97	398.2	399.1
12	25.3	95	442.1	443.0
13	27.7	100	456.1	458.1 (Br)
14	19.3	72	444.1	445.0
15	24.8	97	426.1	427.1
16	23.3	90	432.1	433.1
17	23.3	97	400.1	401.1
18	24.3	90	401.2	402.2
19	29.1	100	404.2	405.2
20	11.9	50	394.2	395.2
21	13.1	55	393.2	394.2
22	12.1	53	378.2	379.2
23	17.0	71	398.2	399.2
24	12.5	60	348.2	349.2
25 ·	7.6	35	362.2	363.2
26	1.6	3	476.0	479.0 (Br)
27	6.0	15	389.2	390.2
28	12.0	30	466.1	467.2
29	12.0	28	466.1	467.1
30	14,0	40	398.2	399.1
186	15.0	5 7	432.1	433.0
187	25.8	95	443.1	444.1
188	25.0	96	428.2	429.1
189	21.6	85	416.1	417.1
190	22.6	80	460.1	463.0 (Br,Cl)

[0611]

【表398】

				表15のつづき1
191	24.4	93	427.1	428.1
192	26.6	96	412.2	413.1
193	21.3	75	466.1	467.1
194	17 .2 .	65	435.2	436.2
195	24.2	90	438.1	439.1
196	21.4	92	382.2	383.1
197	22.5	90	410.2	411,1
198	16.5	57	476.1	479 (Br,CI)
199	7.8	30	432.2	433.1
200	6.3	26	396.2	397.1
201	1.0	5	466.1	469.1 (CI×3)
202	4.7	34	462.1	463.0
203	4.0	21	490.1	491.1
204	4.8	34	466.1	469.0 (CI×3)
205	2.0	41	490.1	491.0
206	2.5	14	466.1	467.0
207	2.8	14	516.1	517.1
208	2.9	15	490.1	491.1
209	3.9	19	500.1	501.1
210	2.4	12	446.1	447.1
211	5.0	26	450.1	451.1
212	2.5	13	448.1	449.0
213	4.0	9	477.1	478.0
214	20.0	37	468.1	469.1
215	7.0	13	450.1	451,0
216	2.8	6	446.1	447.1
217	3.0	8	457.1	458.1
218	2.2	13	432.1	433.0
219	9,5	74	428.2	429.3
220	5.5	31	456.2	457.1
221	5.2	40	432.1	433.1
222	3.1	68	456.2	457.2
223	6.7	40	432.1	433.1
224	5.0	27	482.1	483.1
225	3.5	20	456.2	457 <i>.</i> 2
226	3.4	18	466.1	467.1

[0612]



				表15のつづき2
227	3.0	17	412.2	413.1
228	5.9	33	416.1	417.0
229	4.0	23	432.2	433.1
230	2.0	23	428.2	429.2
231	1.0	6	456.2	457.2
232	1.6	9	432.2	433.2
233	1.7	9	456.2	457.3
234	7.2	43	432.2	433.1
235	8.5	46	482.2	483.1
236	2.6	15	456.2	457.2
237	2.0	11	466.2	467.2
238	3.7	21	412.2	413.2
239	5.3	30	416.2	417.1
240	6.3	. 38	410.2	411.2
241	2.9	36 ·	406.2	407.3
242	9.2	55	434.2	435,2
243	10.2	62	410.2	411.2
244	21.1	121	434.2	435.2
245	10.0	63	410.2	411.1
246	15,7	89	460.2	461.2
247	2,1	· 13	434.2	435.2
248	5.8	33	444.2	445.2
249	4.4	26	390.2	391.2
250	7.6	45	394.2	395.1
492	5.0	17	446.1	447.1
493	9.0	31	412.2	413.2
494	16.0	55	412.2	413.2
495	15.0	52	390,2	391,2
499	12.0	38 ·	430.9	431.1
511	10.0	32	434.9	435.1
513	6.0	16	430.9	431,1
565	9.2	26	442.9	443.1

[0613]

ベンゾチアジアジン誘導体の合成法

[参考例3-1]

7-フルオロー2H, 4H-ベンゾ[e]1, 2, 4-チアジアジンー1, 1, 3-トリオンの合成

クロロスルホニルイソシアナート (3. 29 mL, 37. 8 mmol)をニトロエタン (45 mL) に溶解し、-80℃に冷却した。これに、4-フルオロアニリン (3. 50g, 31. 5 mmol) のニトロメタン溶液 (5 mL)を、10分間で滴下した。反応液を0℃まで昇温し、塩化アルミニウム (5. 33g, 40.0 mmol)を加えた。30分間加熱還流した後に、室温まで冷却してから、反応液を氷水 (120 mL) に注いだ。析出した結晶を濾取、乾燥して、7-フルオロ-2H, 4H-ベンゾ [e] 1, 2, 4-チアジアジン-1, 1, 3-トリオンを得た。

収量3.72g、収率55%、M+1=217.0。

参考例3-1に従い、7-メチルー2H, 4H-ベンゾ [e] 1, 2, 4-チァジアジンー1, 1, 3-トリオン(4. 24g、67%)、7-エチルー2H, 4H-ベンゾ [e] 1, 2, 4-チアジアジンー1, 1, 3-トリオン(2. 6g、37%)、及び7-メトキシー2H, 4H-ベンゾ [e] 1, 2, 4-チァジアジンー1, 1, 3-トリオン(1. 09g、16%)を合成した。

[0614]

[参考例 3 - 2]

2-アミノ-5-フルオロベンゼンスルホンアミドの合成

7-フルオロー2H, 4Hーベンゾ [e] 1, 2, 4-チアジアジンー1, 1, 3-トリオン(3.00g, 13.9mmo1)を、50%硫酸(90mL)に懸濁し、130℃で1時間攪拌した。反応液を氷浴で冷却しながら、40%水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和した。この水溶液を200mLまで減圧濃縮し、析出物を濾取した。これを酢酸エチル(100mL)に懸濁させて、不溶物を濾別した。濾液を減圧濃縮、乾燥して2-アミノー5-フルオロベンゼンスルホンアミドを得た。

収量2. 27g、収率86%、M+1=191. 0。

参考例3-2に従い、2-アミノ-5-メチルベンゼンスルホンアミド(収量958mg、収率55%)、2-アミノ-5-エチルベンゼンスルホンアミド(収量1.4g、収率64%)、及び2-アミノ-5-メトキシベンゼンスルホンアミド(収量696mg、収率72%)を合成した。

[0615]

[参考例3-3]

2-ブロモー4, 5-ジメチルニトロベンゼンの合成

磁気撹拌子を備えた300mLなすフラスコに、4,5-ジメチル-2-二トロアニリン10.02g(60.3mmol)を量り取り、48%臭化水素酸水溶液30mLと水30mLを加えて激しく撹拌した。懸濁液は、橙色となった。橙色サスペンジョンのまま、氷水-食塩浴上で冷却し、液温が5℃を上回らないように亜硝酸ナトリウム4.422g(64.1mmol)を24mLの水に溶解した水溶液を、橙色サスペンジョンに滴下した。滴下が完了したとき、反応液は茶褐色溶液になった。氷水浴上でそのまま茶褐色溶液を撹拌した。

磁気撹拌子を備えた1 L三角フラスコへ、48%臭化水素酸水溶液30mL、臭化銅(I)11.85g(82.6mmol)を入れて氷水浴上で冷却し、撹拌しながら、上で得られた茶褐色溶液を5分間かけて滴下した。滴下終了後、氷水浴上で20分間撹拌した後、80℃の油浴上で激しく撹拌しながら加熱した。

1時間後に加熱を止め、室温で終夜撹拌した反応混合物を、酢酸エチル300m L×2回で抽出し、有機層を合わせて5規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた後、乾燥剤を減圧濾過により除去して濾液を濃縮し、黄褐色固体を得た。この黄褐色固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hex-EtOAc/10:1)で精製し、茶褐色針状晶を得た。この茶褐色針状晶をヘキサンから再結晶し、黄色針状晶として2ープロモー4,5ージメチルニトロベンゼンを得ることができた。

収量6.637g, 収率47.9%

¹H NMR (270MHz, CDC1₃)

δ 2. 29 (3 H, s), 2. 31 (3 H, s), 7. 49 (1 H, s), 7. 69 (1 H, s)

[0616]

[参考例3-4]

2-ブロモー4,5-ジメチルアニリンの合成

磁気撹拌子を備えた100mLなすフラスコに2-ブロモ-4,5-ジメチルニトロベンゼン1.006g(4.375mmo1)を量り取り、2-メトキシエタノール10mLと水10mLを加えて撹拌し、懸濁させた。ここへハイドロサルファイトナトリウム2.799g(10.07mmo1)を加えて100℃の油浴上で激しく撹拌しながら加熱した。2.5時間後、得られた薄黄色サスペンジョンを加熱撹拌したまま水10mLを加えると不溶物が消失し、薄黄色溶液となった。この薄黄色溶液に、濃塩酸10mLを5分間かけて滴下し、滴下後20分間還流させた。

つづいて室温まで反応液の温度を下げ、炭酸ナトリウムを粉末で加えて反応液を中和すると、pH7~8付近で薄茶色~白色の沈殿物が析出した。集めた沈殿物を乾燥させ白色固体として2-ブロモー4,5-ジメチルアニリンを得た。

¹H NMR (270MHz, CDC1₃)

収量0.832g、収率95.0%。

δ 2. 13 (6H, s), 6. 59 (1H, s), 7. 16 (1H, s) [0617]

[参考例3-5]

参考例3-1に従い、表題化合物を得た。

収量5.27 g、収率83%、M+1=304.9。

 1 H-NMR (270MHz, CD $_{3}$ OD)

δ 7. 69 (1 H, s), 2. 55 (3 H, s), 2. 31 (3 H, s)
[0618]

[参考例3-6]

- 7, 8-ジメチルー2H, 4H-ベンゾ[e] 1, 2, 4-チアジアジン-1,
- 1,3ートリオンの合成

5ーブロモー7,8ージメチルー2H,4Hーベンゾ[e]1,2,4ーチアジアジンー1,1,3ートリオン(5.27g,17.3mmol)をメタノール(60mL)に懸濁し、ギ酸アンモニウム(5.45g,86.5mmol,5eq)を加えて窒素置換した。これに10%パラジウムーカーボン粉末(1.84g,1.73mmol,10mol%)を加えて、4時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、セライトを通じて濾過した。濾液を氷冷して、析出した結晶を濾取、乾燥して、7,8ージメチルー2H,4Hーベンゾ[e]1,2,4ーチアジアジンー1,1,3ートリオンを得た。

収量3.66g、収率94%、M+1=227.0。

 1 H-NMR (270MHz, CD₃OD)

 δ 7. 19 (1H, d, J=8. 3Hz), 6. 78 (1H, d, J=8. 3 Hz), 2. 57 (3H, s), 2. 26 (3H, s)

[0619]

[参考例3-7]

2-アミノ-5、6-ジメチルベンゼンスルホンアミドの合成 参考例3-2に従い、表題化合物を得た。

収量1. 98 g、収率61%、M+1=201. 1。

 1 H-NMR (270MHz, DMSO-d6)

δ 7. 20 (2H, s), 6. 98 (1H, d, J=8. 4 Hz), 6. 5 5 (1H, d, J=8. 4Hz), 5. 98 (2H, s), 2. 39 (3H, s), 2. 10 (3H, s)

参考例3-3~3-7に従い、4-メチル-2-二トロアニリンを原料にして、2-アミノ-6-メチルベンゼンスルホンアミドを合成した。収量555mg、収率45%。

 1 H-NMR (270MHz, DMSO)

 δ 2. 48 (3H, s), 6. 12 (2H, s), 6. 40 (1H, d, J= 7. 0Hz), 6. 62 (1H, d, J=8. 1Hz), 6. 99-7. 04 (1H, dd, J=8. 1Hz, J=7. 0Hz), 7. 19 (2H, s)

[0620]

[参考例3-8]

 $4-\{[(7-7) + 1-3 + 1-4 + 1-$

 $1-N-B\circ c-4-アミノメチルピペリジン(1.08g,5.04mmo1)をアセトニトリル(8.0mL)に溶解し、0℃に冷却した。これに1,1、ーチオカルボニルジイミダゾール(988 mg,5.54mmo1)及びイミダゾール(103 mg,1.51mmo1)のアセトニトリル溶液(10mL)を滴下して、室温で2時間攪拌した。反応液に<math>2-アミノ-5-フルオロベンゼンスルホンアミド(1.25g,6.55mmo1)及びジメチルアミノピリジン(739mg,6.05mmo1)を加え、80℃で1晩攪拌した。これにジイソプロピルカルボジイミド(0.233 mL,1.51mmo1)を加えて、1時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後に減圧濃縮して、残渣を酢酸エチル(50mL)に溶解した。これを水(20mL)及び飽和食塩水(20mL)で洗浄した後に、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧濃縮後の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(<math>n-n+2$)・ご酢酸エチル=3:2→2:3)で精製して、4ー([(7-フルオロ-1,1-ジオキソー4H-ベンソ[e]1,2,4-チアジアジン-3-イル)アミノ]メチル)ピペリジンカルボン酸Tertブチルエステルを得た。

収量1.66g、収率80%、M-Boc+2H=313.1。

[0621]

参考例3-8に従い、

 $4-\{[(1,1-ジオキソー4H-ベンゾ[e]1,2,4-チアジアジンー3-イル)アミノ]メチル}ピペリジンカルボン酸<math>tert$ ブチルエステル:収量132mg、収率67%

 $4-\{[(7-メチル-1, 1-ジオキソ-4H-ベンゾ[e]1, 2, 4-チアジアジン-3-イル)アミノ]メチル<math>\}$ ピペリジンカルボン酸tertブチルエステル:収量681mg、収率49%

4-{[(7-メトキシ-1, 1-ジオキソ-4H-ベンゾ[e]1, 2, 4-

チアジアジン-3-イル) アミノ] メチル) ピペリジンカルボン酸tertブチルエステル:収量766mg、収率63%

 $4-\{[(7-x+n-1, 1-i) オキソー4H-ベンゾ[e]1, 2, 4-f$ アジアジン-3-4ル)アミノ]メチル $\}$ ピペリジンカルボン酸tertブチルエステル: 収量525mg、収率36%

 $4-\{[(8-メチル-1, 1-ジオキソ-4H-ベンゾ [e] 1, 2, 4-チャップアジン-3-イル) アミノ] メチル ピペリジンカルボン酸 <math>tert$ tert
4-{[(7,8-ジメチル-1,1-ジオキソ-4H-ベンゾ[e]1,2,4-チアジアジン-3-イル)アミノ]メチル}ピペリジンカルボン酸tertブチルエステル:収量175mg、収率30%を合成した。

[0622]

[参考例3-9]

7-フルオロ-3-[(4-ピペリジルメチル) アミノ] -4 H-ベンゾ [e]1. 2. 4-チアジアジン-1, 1-ジオン塩酸塩の合成

参考例2-11に従い、7-フルオロ-3-[(4-ピペリジルメチル)アミノ]-4H-ベンゾ[e]1,2,4-チアジアジン-1,1-ジオンを得た。 収量<math>497mg、収率90%、M+1=313.1。

[0623]

参考例3-9に従い、以下の化合物を合成した。

7-メチル-3- [(4-ピペリジルメチル)アミノ] -4 H-ベンゾ [e] 1 , 2, 4-チアジアジン-1, 1-ジオン塩酸塩:収量691mg、収率定量的

3-[(4-ピペリジルメチル) アミノ] -4H-ベンゾ [e] 1, 2, 4-チアジアジン-1, 1-ジオン塩酸塩:収率定量的、収量116mg、M+1=295.1。

7-メトキシ-3-[(4-ピペリジルメチル)アミノ]-4H-ベンゾ[e] 1,2,4-チアジアジン-1,1-ジオン塩酸塩:収量505mg、収率79 % M+1=325.0

7-xチルー3ー [(4ーピペリジルメチル)アミノ] -4 Hーベンゾ [e] 1 , 2, 4ーチアジアジンー1, 1ージオン塩酸塩:収量470mg、収率定量的 、M+1=323.1。

8-メチル-3- [(4-ピペリジルメチル) アミノ] -4 H-ベンゾ [e] 1 , 2 , 4-チアジアジン-1 , 1-ジオン塩酸塩:収量 9 7 m g 、 $\sqrt{2}$ $\sqrt{2}$

7, 8-ジメチル-3-[(4-ピペリジルメチル)アミノ]-4H-ベンゾ[e]1,2,4-チアジアジン-1,1-ジオン塩酸塩:収量<math>44mg、収率89%、M+1=323.1。

[0624]

[実施 \emptyset 3-1~3-10、3-208~3-577]

化合物番号 $3-1\sim3-10$ 及び $3-208\sim3-577$ の化合物を、参考例 $3-1\sim3-9$ によって合成した化合物に対し、それぞれ対応する反応物を用いて、実施例2-5の方法に従い、合成した。結果を表16に示す。

[0625]

【表400】

表16

化合物No.3-	収量(mg)	収率(%)	MW	M+1
1	10.0	35	468.0	469.0
2	7.0	26	434.1	435.1
3	9.0	34	434.1	435.0
4	13.0 ·	52	412.1	413.1
5	25.2	66.2	482.1	483.0
6	20.8	58.9	448,1	449.1
7	25.4	71.9	448.2	449.2
8	9.9	26.1	486.1	487.0
. 9	20.5	58.1	452.1	453.1
10	38.3	100	452.2	453.1
208	20.4	54	499.4	499.0
220	4.7	11	483.4	483.0
223	28.7	81	465.0	465.1
235	8.1	21	449.0	449.1
238	34.1	97	464.6	465.2
368	4.5	12	463.0	463.1
504	4.0	13	497.4	497.1
505	10.0	35	463.0	463.1
511	9.8	24	467.0	467.0
523	15.0	50	470.9	471.1
525	5.4	13	467.0	467.1
. 526	8.0	27	481.0	481.1
527	18.0	60	483.0	483.1
555	17.2	37	481.0	481.1
577	9.4	25	479.1	479.0

[0626]

ジヒドロキナゾリン誘導体の合成法

[参考例4-1]

4- (ジヒドロキナゾリン-2-アミノメチル)ピペリジン2塩酸塩の合成 1-Boc-4- (アミノメチル)ピペリジン(350mg、1.6mmol)を CH_3 CN(15ml)に溶解し、チオカルボニルジイミダゾール(350

mg、1.9mmo1)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に、2-アミノベンジルアミン(240mg、1.9mmo1)を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、1-Boc-4-(2-アミノベンジルチオウレアメチル) ピペリジンを得た。<math>LC-MSにより同定した。

M+1=379.2

M+1=345.2

 $1-B\circ c-4-$ (ジヒドロキナゾリンー2-アミノメチル)ピペリジンをメタノール(10m1)に溶かし、4規定塩化水素/1, 4-ジオキサン溶液(16m1)を加え、50C で 90 分攪拌した。溶媒を減圧留去し、4- (ジヒドロキナゾリンー2-アミノメチル)ピペリジン・塩酸塩を得た。LC-MSにより同定した。

収量449mg、89%、M+1=245.1。

[0627]

[実施例4-1~4-5]

化合物番号4-1~4-5の化合物を、それぞれ対応する反応物を用いて、実施例2-5の方法に従い合成した。結果を表17に示す。

[0628]

[実施例4-7]

2, 4-ジクロロ-6-[(4-{[(6-クロロ(1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル))アミノ]メチル}ピペリジル)メチル]フェノールの合成化合物番号2-193(2.5mg、0.028 mmol)をTHF(0.5mL)に溶解し、1N-BH₃・THF溶液(0.56ml、0.56mmol)を加え、80℃にて24時間攪拌した。得られた溶液に、5N-NaOHaq(0.5mL)を加え、80℃にて5時間攪拌した。得られた溶液を酢酸エチルにて抽出(2mL×2)、Sep-Pak-Dry(商品名、バリアン製、硫

酸ナトリウムのカートリッジ)に移して乾燥し、さらにSCX(ボンドエルートSCX500MG)に移した。 $SCXをCHC1_3/MeOH$ (1/1)混合溶液(5mL)で洗浄し、 $2N-NH_3/MeOH$ 溶液(5mL)で溶出した。溶出液を濃縮し、HPLC分取システムにより精製を行ない、2, 4-ジクロロー $6-[(4-\{[(6-クロロ(1,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル))) アミノ] メチル} ピペリジル)メチル] フェノールを得た。$

収量2.3 mg、収率19%、M+1=453.0。

[0629]

[実施例4-6、4-8~4-11]

化合物番号4-6、 $4-8\sim4-11$ の化合物を、それぞれ対応する反応物を 用いて、実施例4-2の方法に従い合成した。結果を表17に示す。

[0630]

【表401】

表17

_				
化合物No.4-	収量(mg)	収率(%)	MW	M+1
1	3.6	10	402.2	403.2
2	2.7	16	418.1	419.0
3	7.7	50	384.1	385.1
4	1.0	7	384.1	385.1
5	6.6	61	362.2	363.2
6	2.6	25	502.1	503.1
7	2.3	19	452.1	453.0
8	1.4	3	432.2	433.1
9	6.3	12	436.1	437.1
10	2.1	. 4	432.2	433.1
11	2.8	6	434.1	435.1

[0631]

[参考例 5 - 1]

3-{[(フェニルカルボニルアミノ)チオキソメチル]アミノ}チオフェン-

2-カルボン酸メチルエステルの合成

3-アミノチオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(500mg、3.18mmol)のアセトン(3mL)溶液に、ベンゾイルイソチオシアネート(<math>1038mg、6.36mmol)のアセトン(3mL)溶液を添加した。室温にて<math>10時間攪拌、その後濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(100 と 100 により精製し、100 により精製し、100 により精製し、100 によりオキソメチル。アミノのチオフェン-100 によりオフェン-100 によりオオフェン-100 によりオオフェステルを得た

収量866mg、収率85%、M+1=321.0。

[0632]

[参考例 5 - 2]

カリウムヒドロチオフェノ [3, 2, d] ピリミジンー4ーオンー2ーチオレートの合成

KOH (303mg、5.4mmol)のEtOH (10mL)溶液に、3-([(フェニルカルボニルアミノ)チオキソメチル]アミノ)チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル (866mg、2.7mmol)のEtOH (3mL)溶液を添加した。加熱還流下3時間攪拌、析出した白色沈殿を濾取した。Et OH (5mL×2)で洗浄し、減圧下乾燥してカリウムヒドロチオフェノ [3,2,d] ピリミジン-4-オン-2-チオレートを得た。

収量476mg、収率79%。

NMR (DMSO- d_6): δ H 6. 85 (m, 1H), 7. 22 (m, 1H), 10. 41 (br, 1H)

[0633]

[参考例 5 - 3]

2-メチルチオヒドロチオフェノ [3, 2, d] ピリミジンー4ーオンの合成 カリウムヒドロチオフェノ [3, 2, d] ピリミジンー4ーオンー2ーチオレート (476mg、2.14mmol)の水 (10mL)溶液に、MeI(133L、2.14mmol)を添加した。室温にて3時間攪拌、析出した白色沈殿を濾取した。水 (5mL×2)で洗浄し、減圧下乾燥して、2ーメチルチオヒド

ロチオフェノ[3,2,d]ピリミジンー4ーオンを得た。

収量337mg、収率79%。

NMR (DMSO- d_6): δ H 2. 49 (s, 1H), 7. 26 (d, J=5.4, 1H), 8. 08 (d, J=5.4, 1H)

[0634]

[参考例 5-4]

2-[(1-Boc-4-ピペリジニルメチル) アミノ] ヒドロチオフェノ <math>[3, 2, d] ピリミジンー<math>4-オンの合成

2-メチルチオヒドロチオフェノ [3, 2, d] ピリミジン-4-オン200 mg (1.0 mmol) のクロロホルム (5 mL) 溶液に、60%の3-クロロ過安息香酸287mg (1.0 mmol) を氷冷下加え、室温にて2時間攪拌する。得られた溶液を濃縮し、化合物1-Boc-4-アミノメチルピペリジン235mg (1.1 mmol)、トリエチルアミン0.2 mL (1.5 mmol) 及びdiglyme (diethylene glycol dimethylether) (5 mL) を加える。得られた溶液を、180℃にて10時間攪拌、その後水 (10 mL) を加える。得られた溶液を、180℃にて10時間攪拌、その後水 (10 mL) を加え、酢酸エチル (5 mL×2) にて抽出し、硫酸マグネシウムにて乾燥する。ろ過後、ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Hex/EtOAc=1/1→0/1) にて精製し、2-[(1-Boc-4-ピペリジニルメチル)アミノ] ヒドロチオフェノ [3, 2, d] ピリミジン-4-オンを得た。

収量160mg、収率44%。

LC/MS(LC/MSD): (M+H) += 365.1 (実測値) M= 364.16 (理論値)。

[0635]

[参考例 5 - 5]

参考例2-11に従い、合成した。

収量135mg、収率90%、M+1=265.1。

[0636]

[実施例 5-1]

化合物番号5-1の化合物を、参考例5-1~5-5によって合成した化合物に対して、対応する反応物を用いて、実施例2-5の方法に従い合成した。結果を表18に示す。

[0637]

【表402】

表18

化合物No.5-	収量(mg)	収率(%)	MW	M+1
1	17.0	42	438.0	439.0

[0638]

5-メチル-2- [(4-ピペリジニルメチル) アミノ] ヒドロピロロ [3 , 2 , d] ピリミジン-4-オン誘導体の合成

[参考例 6-1]

5-メチルー2- [(4-ピペリジニルメチル) アミノ] ヒドロピロロ $[3,\ 2]$ $[3,\ 4]$ ピリミジンー[4-オンの合成

参考例5-1~5-5に従い、3-アミノ-1-メチルピロロー2-カルボン酸エチルエステルを原料に用いて合成し、表題化合物を得た。

収量245mg、収率92%、M+1=262.1(実測値) M=261.1 (理論値)。

[0639]

[実施例6-1]

化合物番号6-1の化合物を、参考例6-1によって合成した化合物に対して、対応する反応物を用いて、実施例2-5の方法に従い合成した。結果を表19に示す。

[0640]

【表403】

表19

化合物No.6-	収量(mg)	収率(%)	MW	M+1
1	4.0	11	436.3	436.1

[0641]

2-[(4-ピペリジニルメチル) アミノ]-1H, <math>5H-ベンゾ[f]1,3-ジアゼピン-4-オン誘導体の合成

[参考例7-1]

4 - { [({ [2 - (カルバモイルメチル) フェニル] アミノ} チオキソメチル) アミノ] メチル} ピペリジンカルボン酸tertブチルエステルの合成

 $1-N-B \circ c-4-アミノメチルピペリジン(869mg, 4.06mmo 1)をアセトニトリル(<math>10mL$)に溶解し、氷浴下でチオカルボニルジイミダゾール(794mg, 4.46mmo1)及びイミダゾール(82.9mg,

1. $22 \, \mathrm{mmo1}$) のアセトニトリル溶液($15 \, \mathrm{mL}$)を滴下して、室温で4時間攪拌した。これに $2-(2-アミノフェニル)-アセトアミド(670 \, \mathrm{mg}$, 4. $46 \, \mathrm{mmo1}$)を加え、 $60 \, \mathrm{C}$ で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=65:1 → 49:1)で精製して表題化合物を得た。

収量1.41g、収率85%、M+1=407.2(実測値)M=406.2(理論値)。

[0642]

[参考例7-2]

ヘキサン/酢酸エチル(1:2, 3 mL)に懸濁した。再度不溶物を濾別し、 濾液を減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン /酢酸エチル= $2/3 \rightarrow 1/2$)で精製して表題化合物を得た。収量193 mg 、収率51%。

 13 C-NMR (100MHz, CDC1₃): $\delta = 156$. 6, 155. 0, 1 36. 1, 129. 6, 129. 2, 126. 6, 126. 2, 117. 9, 7 9. 7, 45. 6, 36. 7, 29. 7, 28. 5, 20. 5 1 H-NMR (400MHz, CDC1₃): $\delta = 7$. 38 (1H, d, J=7. 3 Hz), 7. 18-7. 32 (3H, m), 7. 14 (1H, s), 5. 43 (1H, s), 4. 07 (2H, s), 3. 71 (2H, s), 3. 06 (1H, s), 2. 65 (2H, m), 1. 61 (3H, m), 1. 48 (9H, s), 1. 05 (2H, m)

[0643]

[参考例7-3]

2-[(4-ピペリジニルメチル) アミノ]-1H, <math>5H-ベンゾ[f]1, 3-ジアゼピン-4-オン合成

参考例2-11に従い、4-{[(4-オキソ-1H、5H-ベンゾ[f]] , 3-ジアゼピン-2-イル)アミノ]メチル}ピペリジンカルボン酸tert ブチルエステルを原料に用いて、表題化合物を合成した。

収量218mg、収率定量的、M+1=273.1(実測値)M=272.2(理論値)。

[0644]

[実施例7-1]

化合物番号7-16および7-504の化合物を、参考例7-1~7-3によって合成した化合物に対して、対応する反応物を用いて、実施例2-5の方法に従い合成した。結果を表20に示す。

[0645]

【表404】

表20

化合物No.7-	収量(mg)	収率(%)	MW	M+1
16	4.0	10	447.4	447.1
504	6.0	16	430.9	431.1

[0646]

[2-[(4-ピペリジルメチル)アミノ]ヒドロキナゾリン-4-オンの誘導 体の合成

[実施例8-1]

化合物番号8-16の合成

磁気撹拌子を備えた15mLなすフラスコに化合物番号1-16を5.7mg(0.0132mmo1)を入れ、オキシ塩化リン1gに溶解してバス温120℃上で1時間撹拌した。減圧濃縮によりオキシ塩化リンを留去したのち、チオ尿素84.2mg(1.106mmo1)と1,4-ジオキサン4mLを加えて1時間還流させた。一旦溶媒を留去した後、残渣をメタノールに懸濁させ、SCXカラムにて固相抽出処理をおこない、2Mアンモニア/メタノール溶液で溶出させた溶出液を濃縮し、分取HPLCで精製した。目的物を含むフラクションを濃縮し、無色粉末状の表題化合物を得た。結果を表21に示す。

[0647]

【表405】

表21

化合物No.8-	収量(mg)	収率(%)	MW	M+1
16	0.6	10	449.4	449.1

[0648]

「実施例9]

エオタキシンにより惹起されるCCR3発現細胞の細胞内カルシウム濃度上昇に 対する被験化合物の阻害能の測定

CCR3を安定して発現するK562細胞を用いて、細胞内カルシウム濃度上昇に対する本発明による化合物の阻害能を次の方法にて測定した。

[0649]

CCR3発現K562細胞を、10mMHEPES(N-[2-hydroxyethyl] piperazine-N'-[2-ethanesulfonic acid]、ギブコBRL社製)含有HBSS溶液(Hanks'Balanced Salt Solution、ギブコBRL社製)に懸濁したものに、最終濃度が1mMとなるように、1mM Fura2アセトキシメチルエステル(同仁化学社製)を加え、37℃にて30分間インキュベートした。細胞を洗浄後、被検化合物と同時に96穴ホワイトプレート(ファルコン製)に添加し、一定時間後にアゴニストを添加し、これを340nmと380nmで励起し、340/380比をモニターすることにより、細胞内カルシウム濃度を測定した。アゴニストとしてヒトエオタキシン(ゼンザイム・テクネ社製)(0.5 μ g/ml)を用い、被験化合物の阻害能は、エオタキシンで刺激する5分前に、CCR3発現K562細胞を被験化合物で処理した時の、細胞内カルシウム濃度を測定し、下記の式により抑制率(%)を算出した。

抑制率 (%) = {1-(A-B)/(C-B)} ×100

(A:被験化合物で処理した後エオタキシンで刺激したときの細胞内カルシウム 濃度、B:無刺激のときの細胞内カルシウム濃度、C:被験化合物で処理せずに エオタキシンで刺激したときの細胞内カルシウム濃度)

本発明のピペリジン誘導体の阻害能を測定したところ、例えば、下記の化合物番号で表す化合物は、 10μ M又は 2μ Mの下記化合物の濃度において、それぞれ $20\sim50\%$ 、 $50\%\sim80\%$ 、又は80%以上の阻害能を示した。

10μMの濃度で20%~50%の阻害能を示した化合物:

化合物番号No1-:1-7、1-9、2-5、2-6、2-8、2-12、2-13、2-15、2-16、2-18、2-21、2-22、2-24、2-29、2-31、2-35、2-43、2-45、2-48、2-56、2-70、2-71、2-77、2-85、2-96、2-100~2-103、2-107、2-108、2-116、2-128、2-129、2-136、2-141、2-146、2-147、2-176~2-180、3-8、3-55、3-56、3-58、5-37、5-98、5-104、5-113、5-1

 $18.5-122.5-125.5-127.5-141.6-4\sim6-6.6$ -8

10μΜの濃度において50%~80%の阻害能を示した化合物:

化合物番号No1-:1-3~1-6、1-10、1-11、2-2~2-4、2-23、2-30、2-33、2-34、2-39、2-41、2-42、2-47、2-49、2-51、2-54、2-57、2-60、2-61、2-64~2-66、2-73、2-80~2-82、2-84、2-89~2-91、2-95、2-106、2-109、2-112、2-113、2-115、2-120、2-122、2-123、2-127、2-130、2-133、2-134、2-137、2-138、2-142、2-142、2-170、2-134、2-175、3-7、3-9、4-29、5-20、5-21、5-30、5-36、5-39、5-40、5-42~5-45、5-49、5-65、5-72、5-96、5-97、5-99、5-101~5-103、5-108、5-109、5-111、5-115、5-117、5-119、5-121、5-128~5-147、5-148、5-154~5-158、5-167、5-168、5-174、5-175、5-180、5-181、5-183

.化合物番号No2-:2~4

10μMの濃度で80%以上の阻害能を示した化合物:

化合物番号No1-:1-1、1-8、2-1、2-14、2-36~2-38、2-40、2-50、2-52、2-72、2-75、2-98、2-117~2-119、2-121、2-124~2-126、2-131、2-149~2-151、2-153、2-154、3-2、3-13、3-15、3-17、3-18、3-21~3-23、3-25、3-26、3-28~3-30、3-32~3-38、3-42~3-52、3-59、3-61、3-62、5-22~5-29、5-31~5-35、5-38、5-41、5-46~5-48、5-50~5-64、5-66~5-71、5-88~5-93、5-95、5-107、5-110、5-114、5-116、5-120、5-1

23, 5-124, 5-126, $5-131\sim5-133$, 5-136, 5-140, $5-143\sim5-146$, $5-149\sim5-153$, $5-159\sim5-1$ 66, $5-169\sim5-173$, $5-176\sim5-179$, 5-182, 6-7, 6-9, $6-11\sim6-13$, 6-15

化合物番号No2-:1

化合物番号N o 4 -: 1

2μΜの濃度で20%~50%の阻害能を示した化合物:

化合物番号No1-:2-156~2-159、2-163、2-164、3-14、3-24、3-27、3-40、4-1、4-3、4-4、4-6、5-15、5-16、5-74、5-75、5-77、5-79、5-82、5-84、5-85

化合物番号No2-:5、7、8、13、22、24、200、232、243、245、247、

2μΜの濃度で50%~80%の阻害能を示した化合物:

化合物番号No1-:2-166、2-168、2-169、3-4、3-11、3-16、3-31、4-12、4-15~4-17、5-7、5-8、5-14、5-19、5-73、5-76、5-78、5-80、5-81、5-83、5-86、5-188

化合物番号No2-:6、10、14、16、17、20、21、23、29、196、205、221、223、224、234、237、244、495 化合物番号No4-:5

化合物番号No7-:504

2μΜの濃度で80%以上の阻害能を示した化合物:

化合物番号No1-:2-160、2-162、2-165、2-167、3-1、3-3、3-5、3-6、4-10、4-11、4-13、4-14、4-18~4-21、5-1~5-6、5-9~5-13、5-17、5-18、5-184~5-187、5-189、5-190

化合物番号No2-:11、12、15、18、19、26~28、30、18 6~195、197~199、201~204、206~220、225~23 1, 235, 236, 238 \sim 242, 246, 248 \sim 250, 499, 51 1, 513, 565

化合物番号No3-:1~10、208、220、223、235、238、368、504、505、511、523、525、526、527、555、5

化合物番号No4-:2~4、6~11

化合物番号N o 6-:1

化合物番号N o 7-:16,504

化合物番号N o 8-:16

[0650]

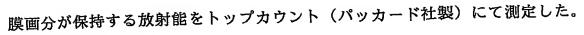
[実施例10]

CCR3発現細胞膜画分へのエオタキシンの結合に対する阻害能の測定

ヒトCCR3発現K562細胞より調製した細胞膜画分を、0.5mg/mLになるようにアッセイバッファー(25mM HEPES、pH7.6、1mM CaCl₂、5mM MgCl₂、0.5% BSA(牛血清アルブミン、シグマ社製)に懸濁し、膜画分懸濁液とした。被験化合物をアッセイバッファーで希釈した溶液を、被験化合物溶液とした。 $[^{125}I]$ 標識ヒトエオタキシン(アマシャム社製)を、1 μ Ci/mLになるようにアッセイバッファーで希釈した溶液を標識リガンド溶液とした。0.5%BSAで被覆した96ウェルマイクロプレート(ファルコン社製)に、1ウェルあたり、被験化合物溶液25 μ L、標識リガンド溶液25 μ L、膜画分懸濁液50 μ Lの順番に分注し、撹拌後(反応溶液100 μ L)、25℃で90分間インキュベートした。

[0651]

反応終了後、あらかじめ 0. 5% ポリエチレンイミン溶液にフィルターを浸漬した 9 6 ウェルフィルタープレート (ミリポア社製)で、反応液をフィルター濾過し、フィルターを冷洗浄バッファー (アッセイバッファー+ 0. 5 M NaC 1) 150 μ Lで、4 回洗浄した(冷洗浄バッファー150 μ Lを加えた後、濾過した)。フィルターを風乾後、液体シンチレーター(MicroScient - O、パッカード社製)を、1 ウェルあたり 25 μ L ずつ加え、フィルター上の



[0652]

被験化合物の代わりに非標識ヒトエオタキシン100ngを添加した時のカウントを非特異的吸着として差し引き、被験化合物を何も添加しない時のカウントを100%として、ヒトエオタキシンのCCR3膜画分への結合に対する被験化合物の阻害能を算出した。

阻害率 (%) = $\{1 - (A-B) / (C-B)\} \times 100$

(A: 被験化合物添加時のカウント、B: 非標識ヒトエオタキシン<math>100ng添加時のカウント、 $C: [^{125}I]$ 標識ヒトエオタキシンのみ添加した時のカウント)

[0653]

[実施例11]

エオタキシンにより惹起されるCCR3発現細胞の細胞遊走に対する被験化合物の阻害能の測定

CCR3レセプターを安定して発現するL1.2細胞を用いて、細胞遊走能に 対する本発明における化合物の阻害能を次の方法にて測定した。

[0654]

被検化合物を、0.5%BSA含有RPMI1640(ギブコBRL社製)溶液に懸濁したものに、アゴニストとしてヒトエオタキシン(ゼンザイム・テクネ社製)(20ng/mL)を加えたものを、96穴ケモタキシス・チャンバー(ニューロ・プローブ社製)の下層に入れ、ケモタキシス・チャンバー専用フィルターを上層チャンバーではさみこむようにしてセットした。上層チャンバーにも同じ被検化合物及びCCR3発現L1.2細胞を添加したのち、37℃で2時間インキュベートした。

[0655]

反応終了後、鑑別用血液染色液(ディフ・クイック、国際試薬社製)で専用フィルターを染色し、550nmの吸光度の測定を行い、下記の式にて抑制率(%)を算出した。

抑制率 (%) = {1-(A-B)/(C-B)} ×100

(A:被験化合物で処理されたCCR3発現L1.2細胞をエオタキシンで刺激 したときの細胞遊走能、B:無刺激状態における細胞遊走能、C:被験化合物で 処理せずにエオタキシンで刺激したときの細胞遊走能)

実施例10、11において、本発明の化合物のいくつかを被験化合物として測 定したところ、その阻害能は、それぞれ実施例9のものと本質的に同じであった

[0656]

【発明の効果】

本発明の式(I)で表される化合物は、エオタキシン等のCCR3レセプターのリガンドが標的細胞に結合することを阻害する活性、及び、エオタキシン等のCCR3のリガンドの標的細胞への生理的作用を阻害する活性を有し、CCR3 拮抗剤として利用できる。



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明の目的は、エオタキシン等のCCR3のリガンドが標的細胞上のCCR3に結合することを阻害する活性を有する低分子化合物、すなわちCCR3拮抗剤を提供することである。

【解決手段】 本発明は、下記式(I)で表わされるピペリジン誘導体、その薬学的に許容される酸付加体、又はその薬学的に許容される $C_1 \sim C_6$ アルキル付加体、及びそれを有効成分として含有する、喘息、アレルギー性鼻炎等のCCR3が関与する疾患を治療及び/又は予防する作用を有する医薬組成物である。

【化1】

【選択図】 なし



出願人履歴情報

識別番号

[000003001]

1. 変更年月日

1990年 8月28日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号

氏 名

帝人株式会社